Bestimmung von Luteinisierungshormon im peripheren Rinderblut während verschiedener Phasen der Trächtigkeit und im Puerperium

Sylvester Fischer

1971

Aus dem Institut für Physiologie der
Süddeutschen Versuchs- und Forschungsanstalt
für Milchwirtschaft Weihenstephan
der Technischen Universität München

Direktor: Professor Dr. Heinrich Karg

BESTIMMUNG VON LUTEINISIERUNGSHORMON IM PERIPHEREN RINDERBLUT WÄHREND VERSCHIEDENER PHASEN DER TRÄCHTIGKEIT UND IM PUERPERIUM

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der
veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Sylvester Fischer
aus Freising

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent:	Prof. Dr. H. Karg
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. h. c. W. Baier

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion: 2. Juli 1971

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorbemerkung	1
1. Literatur über Proteohormone der Hypophyse und Plazenta während der Graviditität	2
1.1. Graviditität allgemein und Bedeutung der Hormone in der Graviditität	2
1.2. Hypophyse während der Graviditität	4
1.2.1. Gonadotropine	5
1.2.2. Prolaktin	10
1.2.3. STH	12
1.2.4. TSH	13
1.2.5. ACTH	13
1.2.6. MSH	14
1.2.7. Ocytocin	14
1.2.8. Vasopressin	17
1.3. Die Plazenta als endokrines Organ	18
1.3.1. Gonadotropine	19
1.3.1.1. Wiederkäuer und Schwein	19
1.3.1.2. Mensch	19
1.3.1.3. Andere Primaten	21
1.3.1.4. Pferd	22
1.3.1.5. Ratte	24
1.3.2. Human Placental Lactogen (HPL)	24
1.3.3. Human Chorionic thyrotropin (HCT)	25
1.4. Luteinisierungshormon (LH) als luteotropes Hormon	26
2. Methodischer Teil	29
2.1. Bestimmungsverfahren für LH	29
2.1.1. Auswahl der Methode	29
2.1.2. Die radioimmunologische Bestimmungsmethode für LH	30
2.1.2.1. Antiserum	30
2.1.2.2. Jodinierung	31

Seite

2.1.2.3. Inkubation 31

2.1.2.4. Meßtechnik und Auswertung 32

2.2. Tiermaterial 33

3. Ergebnisse 35

3.1. Werte während der Gravidität 35

3.2. Werte im Puerperium 37

4. Diskussion 49

5. Zusammenfassung 52

6. Literaturverzeichnis 54

Lebenslauf

Verzeichnis der Abkürzungen

ACTH	=	Adrenocorticotropes Hormon
Cl. (grav.)	=	Corpus luteum (graviditatis)
FSH	=	Follikel stimulierendes Hormon
HGG	=	Human Chorionic Gonadotropin, Choriongonadotropin
HCT	=	Human Chorionic Thyrotropin
HHL	=	Hypophysenhinterlappen
HPL	=	Human Placental Lactogen
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
HWZ	=	Halbwertszeit
I.E.	=	Internationale Einheit
LH	=	Luteinisierungshormon
LTH	=	Luteotropes Hormon
MCG	=	Monkey Chorionic Gonadotropin
MSH	=	Melanozyten stimulierendes Hormon
NNR	=	Nebennierenrinde
OAAD	=	Ovarian Ascorbic Acid Depletion, d.h. Ovarascorbinsäuretest
PMSG	=	Pregnant Mare Serum Gonadotropin = Serumgonadotropin
p.op.	=	post operationem
p.p.	=	post partum
RIT	=	Radioimmuno - Test
STH	=	Somatotropes Hormon, Wachstumshormon
TSH	=	Thyroidea stimulierendes Hormon

V O R B E M E R K U N G

Über den peripheren Blutspiegel des Luteinisierungshormons beim Rind während der Gravidität und seine mögliche Beziehung zur Funktion des Corpus luteum graviditatis liegen bisher nur wenige analytische Daten vor.

Die vorliegende Arbeit, die den Teil einer Teamarbeit darstellt, befaßt sich mit der Messung des Luteinisierungshormons im peripheren Blutplasma beim graviden Rind. Mit den gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen über den Progesteronspiegel bei den gleichen Tieren und Blutproben (siehe MÄRZ 1971) soll damit ein Beitrag zu einem besseren Verständnis der Beziehung zwischen LH-Blutspiegel und Funktion des Corpus luteum graviditatis geleistet werden.

1. LITERATUR ÜBER PROTEOHORMONE DER HYPOPHYSE UND PLAZENTA WÄHREND DER GRAVIDITÄT

1.1. Gravidität allgemein und Bedeutung der Hormone in der Gravidität

Unter Gravidität versteht man das zeitliche Intervall zwischen der Einnistung des befruchteten Eies im Uterus (Nidation) und der Austreibung des Fötus mit den anhängenden Eihäuten (CATCHPOLE 1969). Dieser Zustand entwickelt sich aus dem Sexualzyklus heraus, bei dem in periodischer Regelmäßigkeit - hormonal bedingt - die Voraussetzungen für eine Gravidität geschaffen werden. Diese Vorbereitungen finden reversibel als Zyklus statt, sofern keine Befruchtung erfolgt.

Mit der Nidation kommt es zu einer aktiven Einwirkung des Befruchtungsprodukts auf den mütterlichen Organismus; damit wird zur nachhaltigen Sicherung der Gravidität eine Umstellungsphase eingeleitet. Dabei werden vom Uterus ausgehend die Ovarien und die Steuerungssysteme in Hypophyse und Hypothalamus beeinflußt. Die Hormone des Sexualbereichs übernehmen spezifische Funktionen. Ihre Wirksamkeit wird durch die Bildung der Plazenta als eigene endokrine Drüse ergänzt. Mit der vom Genitalbereich ausgehenden Veränderung des Hormonhaushalts kommt es im Verlauf der Gravidität auch zu einer Anpassung anderer Stoffwechselhormone, womit den Ansprüchen der Frucht und damit den Veränderungen im Gesamtstoffwechsel Rechnung getragen wird. Bei der hormonalen Steuerung der Gravidität kommt dem Gelbkörperhormon Progesteron eine Schlüsselposition zu. Es leitet bereits die für die Nidation erforderlichen Differenzierungsvorgänge am Endometrium ein; für die weitere Erhaltung der Trächtig-

keit hat es ausschlaggebende Bedeutung. Progesteron wird deshalb auch als Schwangerschaftsschutzhormon bezeichnet. Produktionsstätte dieses Hormons ist im allgemeinen das Ovar resp. das Corpus luteum, jedoch kann diese Aufgabe auch von der Plazenta übernommen werden. Die Produktion von Progesteron im Gelbkörper ist von der Anwesenheit eines luteotropen Faktors abhängig. Dieser wird im HVL produziert; je nach Tierart wirken ein oder mehrere Hormone luteotrop und deshalb muß jede Spezies für sich beurteilt werden.

Die komplexen Wechselbeziehungen zwischen dem foetalen Endokrinium, der Plazenta und dem Muttertier erreichen ein Maximum mit dem Ausreifen der Frucht und erleben eine abrupte Beendigung mit der Geburt. Endokrinologisch gesehen ist diese durch einen rapiden Abfall des Progesteronspiegels gekennzeichnet. Der initiale Auslösefaktor für die Beendigung der Graviditat ist jedoch noch unbekannt. Neuerdings macht man beim Wiederkäuer die fötale Nebenniere dafür verantwortlich (BASSET und THORBURN 1969). Wie man bei Schafen festgestellt hat, ist der Plasma-Corticoid-Spiegel beim Fötus mehrere Tage vor der Geburt erhöht, am stärksten zum Geburtszeitpunkt - ohne Beziehung zum mütterlichen Plasma-Corticoid-Spiegel. Entfernt man die fötale Hypophyse oder die Nebenniere, so hat dies eine Verlängerung der Graviditätsdauer zur Folge (BASSET und THORBURN 1969).

In der Praxis führen Injektionen von Corticoiden beim Rind in den letzten Tagen der Trächtigkeit zu einer künstlichen Einleitung der Geburt (ADAMS 1969; OSINGA 1969; KARG, SCHAMS, HOFFMANN und BÖHM 1970; KARG, BÖHM, GÜNZLER und MÜLLER 1970).

1.2. Hypophyse während der Gravidität

Die Hypophysentätigkeit ist für die beginnende Gravidität unabdingbar. Bei allen Spezies, die bisher diesbezüglich untersucht wurden, zeigte sich eine Hypophysektomie unvereinbar mit der Gravidität. Nachdem das Tier trächtig geworden ist, variiert der Effekt der Hypophysektomie mit der Spezies und dem Graviditätsstadium. Beim Kaninchen, bei der Katze und beim Hund führt der Eingriff in jedem Fall zum Abort. Bei anderen Arten wie z.B. bei der Maus, Ratte, beim Meerschweinchen und beim Affen führt die Entfernung der Hypophyse um die Hälfte der Tragezeit oder später zu keiner Unterbrechung der Gravidität. Die Laktation tritt jedoch nicht ein oder ist nur von kurzer Dauer (TURNER 1966).

HENRICKS et al. (1969) durchtrennten bei Rindern den Hypophysenstiel am 51. Tag der Trächtigkeit. Letztere wurde danach mindestens noch 43 Tage aufrechterhalten. Genauere Angaben bei der Ratte besagen, daß eine Entfernung der Hypophyse vor dem 11. Graviditätstag eine Beendigung der Trächtigkeit zur Folge hat. Hypophysektomie nach diesem Zeitpunkt führt zu keinem Abort, weil dann offenbar die Plazenta als endokrines Organ einspringt (LOEWIT et al. 1969a). Über entsprechende Versuche beim Rhesusaffen berichtet SMITH (1954).

Bei der Ziege ist durchgehend eine enge funktionelle Abhängigkeit der Fruchterhaltung vom Hypothalamus-Hypophysen-System gegeben, denn Hypophysektomie zwischen Tag 38 und 120 hat Aborte nach 3 - 9 Tagen, Hypophysenstieldurchtrennung zwischen den Tagen 44 und 129 der Gravidität Aborte 6 - 17 Tage p.op. zur Folge (COWIE et al. 1963).

Versuche beim Schwein mit Hypophysektomie (NALBANDOV 1970; DU MESNIL DU BUISSON 1963) haben gezeigt, daß die Corpora lutea graviditatis Unterstützung von Seiten der Hypophyse brauchen - im Gegensatz zu den Corpora lutea des Zyklus. Allerdings konnte beobachtet werden, daß eine Hypophysenstieldurchtrennung nach Tag 70 eine verzögerte Rückbildung des C.l.grav. zur Folge hat (DENAMUR 1968).

Was die Morphologie der Hypophyse betrifft, so konnte eine Zunahme der Hypophysengröße bei der graviden Katze, bei Hund, Maus und Schwein, nicht aber bei Rind, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte gezeigt werden (SPELLACY und BUHI 1969). Auch das Gewicht soll sich ändern: In einer Gruppe von 8 Schweinen veränderte sich das HVL-Trockengewicht während der ersten Trächtigkeitshälfte nicht. Ab 80. Tag erfolgte aber ein Anwachsen, das sich bis zum 14. Laktationstag fortsetzte. Zu diesem Zeitpunkt wog der HVL das Doppelte gegenüber dem im Zyklus oder in der frühen Gravidität (ANDERSON und MELAMPY 1967; MELAMPY et al. 1966).

1.2.1. Gonadotropine: LH, FSH

Im HVL werden die beiden für das Zyklusgeschehen hauptsächlich verantwortlichen Gonadotropine, das Luteinisierungshormon (LH) und das Follikel stimulierende Hormon (FSH) gebildet. Bildungsort sind die basophilen Zellen des HVL. Beide sind Glykoproteide mit einem Mol.gew. von ca. 28 000. Als gonadotrope Hormone haben sie einen direkten Einfluß auf die primären Geschlechtsorgane. Dieser äußert sich in morphologischen und physiologischen Veränderungen.

Während FSH beim weiblichen Organismus im wesentlichen nur das Heranreifen der Eierstockfollikel stimuliert, sind die

Aufgaben des LH mannigfaltiger. Sie seien hier kurz genannt:

1. Auslösung der Ovulation
2. Progesteronsynthese (zumindest beim Rind)
   (siehe auch Kapitel "LH als luteotropes Hormon")
3. Die Entwicklung von interstitiellem Ovargewebe hängt ganz von der Gegenwart adäquater Mengen LH im Blut ab (COLE and CUPPS 1969).

Diese beiden in enger Wechselbeziehung zueinander stehenden Hormone werden in allen Phasen des Zyklus in das zirkulierende Blut abgegeben. Die Ausschüttung von LH und FSH steigt etwa einen Tag vor der Ovulation kurzfristig an (COLE 1969). Es gelten hier jedoch auch tierartliche Unterschiede. Noch gravierender sind diese während der Trächtigkeit. Deshalb sollen die Hormonwerte nachfolgend Spezies spezifisch - soweit sie bekannt sind - aufgeführt werden. Als Bestimmungsmethode kommen biologische Tests und der Radioimmuno-Test (RIT) in Frage.

Rind:

Bisher liegen nur wenige Untersuchungen über LH- und FSH-Konzentrationen in der Hypophyse bzw. im Blut vor.
Die Hypophyse weist um den Geburtszeitpunkt herum einen erniedrigten LH-Gehalt auf (LABHSETWAR et al. 1964; WAGNER 1968) ebenso wie der Fötus (KARG 1967). Als mögliche Ursache dafür kommen die zur Dominanz gelangenden, die Luteolyse begünstigenden Östrogene und Ocytocin in Frage. Die Parallelität weist auf enge Beziehungen im Hormonhaushalt zwischen Mutter und Fötus hin, weil LH bei beiden erniedrigt ist.

Nach der Geburt steigt der LH-Gehalt in der Hypophyse allmählich an, bis die Werte des Zyklus erreicht sind. Die erste Ovulation erscheint bei normal laktierenden Kühen 10 - 14 Tage p.p. 30 - 40 % dieser Ovulationen sollen mit einer stillen Brunst verlaufen (WAGNER 1968). WAGNER et al. (1969) fanden keinen signifikanten Anstieg im hypophysären LH-Gehalt vom 7. - 30. Tag p.p. (2,0 - 2,6 µg/mg HVL-Frischgewicht). Dagegen betrug die LH-Konzentration bei Kühen, die sich nicht in der post partum-Phase befanden, 7,4 µg/mg HVL-Frischgewicht.

LH-Werte im peripheren Blut liegen beim Rind nur für das erste Drittel der Trächtigkeit vor. Nach Untersuchungen von SCHAMS (1969) an 2 Kühen für die ersten 2 Monate der Trächtigkeit sind bezüglich des Basisspiegels keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Verhältnissen während des normalen Zyklus festzustellen. Nur am 52. bzw. 61. Trächtigkeitstag konnte ein signifikanter kurzfristiger Anstieg gemessen werden. Wegen der Kurzfristigkeit der Ausschüttung handelt es sich wahrscheinlich um hypophysäres LH. Diese Peaks dürften nicht in direktem Zusammenhang mit der Graviditat stehen. Als mögliche Ursache kommt ein heranwachsender Follikel mit erhöhter Oestrogenausscheidung oder sogar eine 2. Ovulation in Frage. Entsprechende morphologische Befunde an Ovarien von Schlachthofmaterial deuten darauf hin (ERNST 1956). Nach Untersuchungen von HENRICKS et al. (1970) zeigt der LH-Spiegel in den ersten 25 Tagen der Trächtigkeit keine signifikanten Abweichungen vom normalen Basisspiegel von 1 ng/ml Plasma.

Der FSH-Gehalt in der Hypophyse des Rindes ist z.Zt. der Geburt hoch, nimmt die ersten Wochen ab und steigt dann wieder an (LABHSETWAR 1964; WAGNER 1968). Der FSH-Spiegel scheint davon herzurühren, daß eine hohe Syntheserate und

eine erniedrigte Freisetzung aus der Hypophyse stattgefunden haben. NALBANDOV und CASIDA (1940) fanden jedoch eine ständige und signifikante Abnahme der gonadotropen Potenz während der Gravidität, was im Gegensatz zum eben aufgezeigten Verhalten des FSH steht.

Schaf:

Bei sechs trächtigen Schafen unterschied sich der LH-Spiegel während der ersten 20 Tage nicht vom Basisspiegel des Zyklus (RIT). Nur 24 von 120 Proben wiesen mehr als 0,5 ng/ml auf (höchster Wert 6,6 ng/ml bei einem Schaf einen Tag nach der Brunst). Am 40. Graviditätstag war LH im Serum von 2 von insgesamt 3 Schafen nicht zu messen (< 0,6 ng/ml) (NISWENDER et al. 1968). Dennoch ist LH für die Aufrechterhaltung der Gravidität beim Schaf nötig, wenn auch nur in sehr geringer konzentration. Entsprechende Versuche wurden an hypophysektomierten Schafen durchgeführt. Zur sicheren Erhaltung des Corpus luteum war außer LH jedoch auch FSH nötig (KALTENBACH et al. 1968).

Schwein:

MELAMPY et al. (1966) maßen die LH-Konzentrationen mit dem OAAD-Test im HVL von Schweinen am 13., 18., 40., 80. und 110. Trächtigkeitstag sowie am 14. Laktationstag. Sie wuchsen vom 13. (3,6 µg/mg HVL) zu einem Maximum am 18. Tag (4,7 µg/mg) an, nahmen dann während der übrigen Zeit ab. Am 14. Laktationstag war die LH-Konzentration (1,3 µg/mg) niedriger als am 110. Graviditätstag (2,1 µg/mg). Letzterer Wert entspricht ungefähr dem am 16. oder 18. Zyklustag.
FSH wurde im HVL von Schweinen mit Hilfe des Ovar-Augmentationstestes nach STEELMAN und POHLEY (1953) gemessen. Am 13. Trächtigkeitstag war der Hypophysengehalt an LH und FSH doppelt so hoch wie am 10. Zyklustag und am 18. Gravi-

ditätstag ebenfalls doppelt so hoch wie am gleichen Zyklustag. Mit Ausnahme eines signifikant niedrigen Wertes am 80. Tag blieben die Werte von 6 Stichproben ziemlich konstant und ähnlich den Werten während der Laktation (Ø 30 ug/mg) (MELAMPY et al. 1966; ANDERSON und MELAMPY 1967). Es wurde keine Beziehung zwischen Anstieg und Abfall von FSH und LH und der Zahl oder dem Gewicht der Corpora lutea oder der Zahl lebender Embryos gefunden (MELAMPY et al. 1966).

Maus und Ratte:

Während bei Maus und Ratte das luteotrope Hormon LTH, das identisch mit dem Prolaktin ist, ursprünglich in dieser Eigenschaft definiert worden war, konnte neuerdings auch bei dieser Spezies nachgewiesen werden, daß durch Ausschaltung des Luteinisierungshormons LH durch Verabreichung eines Anti-LH-Serums die Gravidität unterbrochen werden konnte (MOUDGAL 1969; LOEWIT und LAURENCE 1969). Nur Antiserum mit hohem Titer (Hämaggl.titer 1:5120) konnte die Gravidität im frühen, kritischen Stadium unterbrechen. Im letzten Drittel ist diese Behandlung wirkungslos.
Bei der trächtigen Ratte wurde im Blutplasma mit dem RIT kein LH-Peak gefunden. Erhöhte Werte erscheinen nach der Geburt mit einem Maximum von 7 - 10 Std. p.p.
Die LH-Konzentration in der Hypophyse fällt innerhalb der ersten 10 Std. p.p. signifikant ab und erreicht allmählich einen Spiegel, der nur noch ein Drittel dessen von graviden Tieren ausmacht (REBAR et al. 1969).

LH, das in der Hypophyse trächtiger Ratten in hoher Konzentration vorliegt (LOEWIT et al. 1969), spielt also zumindest bis zur Hälfte der Gravidität eine größere Rolle. Obwohl man die Tatsache nicht bestreiten kann, daß LTH eine bedeutende Funktion in der Aufrechterhaltung der Corpora

lutea hat, muß unter diesen Umständen LH als ein wichtigerer luteotroper Faktor angesehen werden (LOEWIT and LAURENCE 1969).

Mensch:

Die LH-Messung hat beim Menschen wenig Sinn, da eine Kreuzreaktion mit HCG besteht, also entsprechen die gemessenen Werte dem HCG.
Für FSH fanden FAIMAN et al. (1968) mit dem RIT Ø 11,7 mIE/ml Serum gegenüber 4,8 mIE/ml während des Zyklus (ausgenommen die Peaks kurz vor der Ovulation mit 24 mIE). FSH bleibt auch während der Geburt gleich (FAIMAN et al. 1968). Obwohl FSH für die Aufrechterhaltung der Gravidität bei gewissen Spezies nötig ist, führt Hypophysektomie beim Menschen zu keinem Abort. Auffallend ist beim Menschen der relativ hohe FSH-Spiegel und der zugleich hohe Östrogen-Spiegel.

1.2.2. Prolaktin

Das Prolaktin, das ebenfalls im HVL gebildet wird, ist ein Proteohormon mit einem Mol.gew. von 24 200 (PAPKOFF 1969). In die Liste der Gonadotropine kann es nur auf der Basis seiner luteotropen Eigenschaft bei der Ratte eingereiht werden. Von der überholten Auffassung, daß es generell luteotrop wirke, zeugt noch der ursprüngliche Name "luteotropes Hormon" oder"LTH". Prolaktin soll keine luteotrope Eigenschaft bei Mensch, Affe, Schwein, Schaf, Meerschweinchen und Kaninchen haben (COLE 1969).
Prolaktinwerte während der Gravidität liegen noch spärlich vor. Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zeigen, daß Prolaktin in der Hypophyse bei der Geburt bei Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen anwächst. Dieselbe Tendenz zeigen Ziege und Rind während der Gravidität und Geburt.

Die Prolaktinaktivität der Hypophyse beim graviden Schwein war am 85. Trächtigkeitstag signifikant höher als am 25. (CATCHPOLE 1969).

Beim Schaf soll der Prolaktinspiegel im Blut während der 2. Trächtigkeitshälfte auf das 4-fache gegenüber dem Ausgangswert ansteigen (SAJI 1967). Die Werte bleiben hoch bis zur Geburt und fallen dann innerhalb 2 - 3 Wochen auf den Basisspiegel von nicht graviden Tieren ab (SAJI 1967; FORSYTH 1967). Das Fehlen einer Kreuzreaktion mit Plazenta-Extrakten weist darauf hin, daß die gemessenen Werte nicht plazentären Ursprungs waren. Im Gegensatz dazu veröffentlichten ARAI und LEE (1967) Ergebnisse, die einen progressiven Abfall im Serum an hypophysärem Prolaktin beim Schaf anzeigen, mit einem Anstieg nach der Geburt. Der Kontrollwert von nicht graviden Tieren betrug, gemessen mittels RIT, 100 ng/ml Serum. Dieser Wert fiel im Laufe der Gravidität auf 4 ng/ml kurz vor der Geburt ab. 1 Monat p.p. betrug der durchschnittliche Hormonspiegel von 5 Schafen 232 ng/ml Serum. Der Prolaktingehalt der Hypophyse bleibt während der Gravidität niedrig, steigt nach der Geburt schnell an und fällt dann allmählich ab (FORSYTH 1967).
Prolaktin wurde auch im Serum von graviden Ziegen bestimmt und zeigte wenig Veränderung bis zum 4. Monat, dann einen Anstieg bis 10 Tage ante partum. Nach der Geburt war ein Abfall zu verzeichnen, gefolgt von einem neuerlichen Anstieg, der sich 2 Laktationsmonate lang hielt (GOTO und NOTSUKI 1961).
SCHAMS und KARG (1969) sowie SCHAMS und KARG (1970) ermittelten Serum-Prolaktinwerte beim Rind. Besonders markant ist ein mehrstündiger, hoher Gipfelwert unmittelbar vor dem Abkalben (bis zu 800 ng/ml Serum). Der Abfall erfolgte während oder kurz nach der Geburt. Ein Unterschied in der Serumkonzentration zwischen graviden und nicht graviden Tieren ist nicht zu ver-

zeichnen. Die dominierenden Befunde - allgemein gesehen - sind die starken Schwankungen des Blutspiegels innerhalb des Tagesablaufs, woraus auf häufig wechselnden Ausschüttungsrhythmus des Hormons geschlossen werden muß. Dies steht auch in Einklang mit der sehr kurzen Halbwertszeit von 25 Minuten für Prolaktin. Weiterhin konnte ein saisoneller Einfluß auf den Prolaktinspiegel festgestellt werden.

1.2.3. Somatotropes Hormon (STH)

Die metabolischen Veränderungen bei der schwangeren Frau und das rapide Wachstum des Foetus veranlaßten GREENWOOD et al. (1964), die Plasma-STH-Werte während der Schwangerschaft zu untersuchen. Gefunden wurde aber das HPL. GRUMBACH und KAPLAN (1965) benützten einen ähnlichen RIT und konnten in der 24. - 32. Schwangerschaftswoche gültige STH-Plasmawerte von 2,4 - 5,8 ng/ml erhalten. Es scheint, daß der Plasma-STH-Spiegel während der Gravidität nicht allgemein erhöht ist, aber es sind noch detaillierte Studien nötig, um eine Mitbeteiligung von HPL rigoros auszuschließen (GREENWOOD 1967).
1957 studierten CONTOPOULOS und SIMPSON die trächtige Ratte und fanden, daß das Plasma die 3-fache wachstumsfördernde Wirkung wie die Kontrollgruppe hatte. Diese Autoren untersuchten auch die Hypophyse, aber sie fanden keinen Anstieg des STH-Gehaltes während der Gravidität (SPELLACY 1969). SCHALCH und REICHLIN (1966) fanden bei Sprague-Dawley-Ratten mit dem RIT eine durchschnittliche Plasmakonzentration von 94,2 $\pm$ 17,3 ng/ml. Bei trächtigen Tieren war der Spiegel nicht erhöht.
Die hypophysäre Wachstumshormon-Aktivität während der Gravidität beim Schwein untersuchten ANDERSON und MELAMPY (1967). Sie fanden eine Tendenz zu einer anwachsenden Konzentration von STH zwischen 25. und 110. Trächtigkeitstag. Das Hypophysengewicht verdoppelte sich beinahe vom Beginn

der Gravidität bis zum 14. Laktationstag. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, daß das hypophysäre Wachstumshormon vielleicht ein essentieller Stimulus für das Wachstum von Organen ist, die mit Fortpflanzung und Laktation zusammenhängen.

1.2.4. Thyroid-stimulating hormone (TSH)

Die TSH-Spiegel sind während der Gravidität erhöht, wie am Anwachsen der Schilddrüsenfuktion zu sehen ist (BRINK-JOHNSEN und BENIRSCHKE 1968). Bei mehreren Spezies konnte diese Behauptung allerdings noch nicht bestätigt werden. Nur für das Schwein liegen gleichlautende Ergebnisse vor (ANDERSON und MELAMPY 1967). Die TSH-Aktivität wurde mit Hilfe eines biologischen Tests anhand der Schilddrüsenvergrößerung bei Küken bestimmt. Das anscheinende Anwachsen im Hormongehalt ist jedoch primär auf das erhöhte Hypophysengewicht zurückzuführen.

1.2.5. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

Über erhöhte NNR-Funktion während der Gravidität wird in der Literatur oft berichtet. Deshalb nahm man an, daß ein erhöhter ACTH-Spiegel dafür verantwortlich sei (BRINK-JOHNSEN und BENIRSCHKE 1968). Mit der möglichen Ausnahme der Plazenta ist die Adenohypophyse normalerweise die einzige Synthesequelle für ACTH (SAYERS 1967). Die Experimente von SMITH (1955) mit dem Rhesusaffen und von KNOBIL und BRIGGS (1955) mit der Ratte zeigen, daß der Foetus oder die Plazenta genügend ACTH produzieren, um die mütterliche Nebenniere in Abwesenheit der mütterlichen Hypophyse zu beeinflussen. Nebennieren-Atrophie ist nach Hypophysektomie bei trächtigen Tieren geringer als bei nicht trächtigen. Diese Autoren sind deshalb der Ansicht, daß unter diesen Bedingungen die Plazenta

die einzige oder wenigstens die Hauptquelle für ACTH ist. Im Übrigen fehlen systematische Untersuchungen über das ACTH, um irgendwelche verbindliche Aussagen machen zu können.

1.2.6. Melanozyten stimulierendes Hormon (MSH)

Wegen der Unterschiede in Methoden und Standards ist es unmöglich, die Ergebnisse verschiedener Autoren zu vergleichen. JOHNSSON und HÖGBERG (1953) fanden keine Aktivität im Serum normaler Menschen, aber Patienten mit Addison'scher Krankheit, Cushing-Syndrom und auch schwangere Frauen zeigten erhöhte Werte: SHIZUME und LERNER (1954) konzentrierten Blut 10-fach und testeten es in einer in vitro-Methode. Sie fanden gleiche Aktivität bei Männern und Frauen, aber eine Zunahme gegen Ende der Gravidität. MC GUINESS (1963), der MSH mit Äthanol extrahierte und dieses an Fröschen in vivo bestimmte, berichtete über erhöhte Werte in der Schwangerschaft und sehr hohe Werte bei einer Schwangerschaftstoxämie (WALKER 1967).

1.2.7. Ocytocin

Das Ocytocin ist - ebenso wie das Vasopressin - ein Hypophysenhinterlappenhormon. Die Bildung der HHL-Hormone, die chemisch gesehen Oktapeptide sind, erfolgt im Nukleus supraopticus und Nukleus paraventricularis des Hypothalamus, von wo sie über Nervenbahnen in den HHL transportiert werden. Das Ocytocin wirkt auf die glatte Muskulatur des Uterus und der Milchdrüse kontraktionsanregend. Die Ansprechbarkeit des Uterus gegenüber Ocytocin ist während der verschiedenen Phasen des Genitalzyklus unterschiedlich. Die größte Empfindlichkeit liegt während des Östrus vor. Während der Trächtigkeit ist der Uterus infolge des hohen Progesteron-Blutspiegels gegenüber Ocytocin unempfindlich. Gegen Ende der Gravidität nimmt der Progesterongehalt ab, und die

Uterusmuskulatur wird gegenüber Ocytocin zunehmend ansprechbar. Das Hormon spielt bei der Einleitung und Unterhaltung der Wehen eine wichtige Rolle.

Ferner bewirkt das Ocytocin das Einschießen der Milch, indem es die myoepithelialen Korbzellen in den Alveolen und kontraktile Elemente in den Ausführungsgängen zur Verkürzung bringt. Auslösende Faktoren sind mechanische und thermische Reize, vom Euter ausgehend, ferner Sinneseindrücke, die mit dem Saug- bzw. Melkakt zusammenhängen.
Weiterhin hat das Ocytocin - wenn auch nur in sehr geringem Maße - eine antidiuretische sowie blutdruckerhöhende Wirkung (KOLB 1967).
Sofern Ocytocinwerte während der Gravidität bekannt sind, wird im Folgenden näher darauf eingegangen:

Mensch:

Die Total-Ocytocin-Aktivität im menschlichen Blut ist sehr oft nicht allein oder sogar nur teilweise dem Ocytocin zuzuschreiben. Z.B. ist die Aktivität, die im Serum schwangerer Frauen gefunden wird, wahrscheinlich auf das 5-hydroxy-Tryptamin zurückzuführen, das im Serum und defibrinierten Blut vorhanden ist (WALKER 1967). Über die Ocytocinwerte bei Schwangeren existieren sehr widersprüchliche und unglaubwürdige Angaben. Sicher ist nur, daß die Ocytocinausschüttung während der Wehen beträchtlich erhöht ist (WALKER 1967).

Rind:

Über Ocytocinwerte beim Rind berichten VAN DONGEN und HAYS (1966). Als Methode verwenden sie das von ihnen selbst entwickelte Verfahren, das die Zeit mißt, bis an der Rattenmilchdrüse nach Ocytocininjektion die Milch einschießt. Leider beschränken sich die Angaben auf die Geburtsperiode. Die Ocytocinaktivität von nicht extrahiertem

Blutplasma kalbender Kühe wuchs von unmeßbaren Werten (1×10^{-10} I.E./ml) bis zu ungefähr 1×10^{-4} I.E./ml innerhalb weniger Minuten vor dem Austreten der Frucht, gefolgt von einem rapiden Absinken nach der Geburt. Die Ergebnisse zeigen, daß die Einleitung der Geburt nicht von der Ocytocin-Aktivität im Blut abhängig ist, aber daß diese eine Rolle bei der Austreibung der Frucht, also bei den Wehen, spielt.

Ziege:

Bei der Ziege bestimmten FOLLEY und KNAGGS (1965) Ocytocin im Jugularvenenblut während der Geburt. Nur zum Vergleich wurden einige Messungen während der Gravidität durchgeführt. Die Extraktion des Hormons erfolgte durch Gelfiltration, dann wurde es lyophylisiert und anschließend im laktierenden Meerschweinchen durch das Anwachsen des intramammären Druckes nach intraarterieller Injektion bestimmt.
Während der Gravidität konnte kein Ocytocin festgestellt werden. Im ersten Geburtsstadium fand man nur in 1 von 8 Ziegen Ocytocin. Eine meßbare Menge war erst während der 2. Geburtsphase vorhanden. Die maximale Konzentration wurde mit dem Eintritt des Kopfes in den Geburtskanal erreicht. Bei Zwillingsgeburten war das Hormon gewöhnlich während beider Geburten im Blut, jedoch war die Konzentration bei der 2. Frucht nicht mehr so groß. Nachdem das Neugeborene ausgetreten war, verschwand der Titer rasch. Das läßt die Vermutung zu, daß die Sekretion sofort aufhört, wenn das Junge geboren ist. In 3 Experimenten wurde die Totalfreisetzung von Ocytocin während eines beträchtlichen Teiles (2,7 - 11,0 Min.) der zweiten Geburtsphase auf 223 - 726 mE geschätzt.
Diese Ergebnisse stimmen mit der Ansicht überein, daß Ocytocin für die Einleitung der Geburt nicht nötig sei. Vielmehr wird Ocytocin als Antwort auf die Stimuli der Dehnung von Vagina

und Vulva freigesetzt und vermöge seines kontraktilen Effektes auf den Uterus unterstützt es die Austreibungsphase der Geburt.
Die Halbwertszeit von Ocytocin bei laktierenden Ziegen betrug 82 Sekunden. Die Peaks bei der Geburt lagen zwischen 110 und knapp 400 µE/ml Plasma.

Schaf:

ROBERTS und SHARE (1968) untersuchten beim Schaf die Ocytocinausschüttung nach vaginaler Stimulierung. Eine Dehnung der Vagina von trächtigen Schafen ergibt eine vorübergehende Erniedrigung des Plasma-Ocytocinspiegels - ganz im Gegensatz zum Verhalten in der Laktation und im Zyklus. Nach der Geburt sind die Verhältnisse bereits umgekehrt. Es muß also während der Gravidität einen Faktor geben, der mit dem Reflex zur Freisetzung des Ocytocins während einer vaginalen Stimulierung in Konkurrenz tritt.

1.2.8. Vasopressin

Das Vasopressin - ebenfalls ein Oktapeptid aus dem HHL - wirkt steigernd auf den Blutdruck und fördernd auf die Rückresorption von Wasser in den Nierentubuli. Die Blutdrucksteigerung erfolgt infolge Kontraktion der glatten Muskelfasern in den Arteriolen mit Ausnahme der Gehirn- und Nierenarterien.
Die Regulation der Vasopressinausschüttung erfolgt vom Hypothalamus aus, in dem stark vakuolisierte Ganglienzellen als Osmorezeptoren wirken, die Veränderungen des osmotischen Drucks registrieren (KOLB 1967).
Vasopressin-Werte vom Blut gravider Tiere liegen nicht vor.

1.3. Die Plazenta als endokrines Organ

Die Bildung der Plazenta erfolgt zum Zwecke der Herstellung eines engen Kontaktes zwischen den Blutgefäßen des Foetus und des Muttertieres, der einen intensiven Stoffaustausch ermöglicht. Folgende Hauptaufgaben hat die Plazenta zu erfüllen:

1. Die Funktion des Stoffaustausches zwischen Foetus und Muttertier,
2. die Funktion als Schutzorgan, das den Übertritt verschiedener Giftstoffe und Mikroorganismen in den Kreislauf des Foetus verhindert, und
3. die Funktion als Hormondrüse, die je nach Spezies in der Bildung der Choriongonadotropine sowie in der von Östrogenen und Progesteron besteht (KOLB 1967). Verschiedene Autoren haben in jüngster Zeit die Plazenta als Quelle weiterer Hormone identifiziert (siehe Kap. 1.3.2. und 1.3.3.).

Die Bildung der Choriongonadotropine in der Plazenta ist für die Erhaltung der Trächtigkeit von größter Bedeutung. Ihre Hauptwirkung besteht in der Förderung der Synthese von Progesteron im Corpus luteum. Nach Ausbildung der Plazenta nimmt diese ebenfalls die Bildung von Progesteron auf. Zeitpunkt und Umfang der Synthese sind bei den verschiedenen Haustieren unterschiedlich. Auch eine Östrogensynthese findet in der Plazenta statt, besonders intensiv bei Stuten und Eselinnen. Diese kann bei der Stute zur Trächtigkeitsdiagnose herangezogen werden. Inzwischen gilt es als sicher, daß die Syncytiotrophoblasten die hauptsächliche Quelle aller plazentären Hormone sind (BRINK-JOHNSEN und BENIRSCHKE 1968). Die Plazenta lebt nach der Entfernung des Foetus bei Kaninchen, Meerschweinchen, Katze, Maus, Ratte, Hamster und Affe weiter. Wenn man beim Affen die Foeten zwischen 70. und

100. Graviditätstag entfernt, wird die Plazenta um den normalen Geburtstermin herum "geboren". Ihr Gewicht ist dann ungefähr dasselbe wie zur Zeit des Eingriffes. Solche verbleibenden Plazenten sind lebensfähig und üben weiterhin ihre endokrine Rolle aus (CATCHPOLE 1969). Die endokrine Selbständigkeit der Plazenta ist aber sehr beschränkt; hinsichtlich des Austausches von Präcursoren und Metaboliten der Steroidbiosynthesen muß auf die foetoplacentale Einheit hingewiesen werden (DISZFALUSY 1966).

1.3.1. Gonadotropine

1.3.1.1. Wiederkäuer und Schwein:

Trotz intensiver Suche wurde beim Wdk. und Schwein kein gonadotropes Hormon in der Plazenta, im Endometrium oder in der Amnionsflüssigkeit gefunden (BERTRAND und DESCHANEL 1964; CATCHPOLE 1969).

1.3.1.2. Human Chorionic Gonadotropin (HCG)

Die Gonadotropine im menschlichen Schwangerenharn wurden 1927 durch ASCHHEIM und ZONDEK entdeckt. Das HCG ist ein plazentäres Glykoproteid (Mol. Gew. 30 000) mit luteotropen Eigenschaften (TURNER 1966). Die Gegenwart von HCG beim Menschen erscheint immer in Verbindung mit Trophoblastengewebe. Das ist auch beim Chorionepitheliom und bei einigen Hoden- und Ovartumoren der Fall. Das Hormon wird in allen Formen von physiologischen und pathologischen Schwangerschaften, solange die Plazenta in situ vorhanden ist, ausgeschieden. Darüber hinaus wird HCG von Plazentazellen in der Gewebekultur, durch Implantation von Plazentagewebe in die vordere Augenkammer und in der Schwangerschaft in Abwesenheit der Hypophyse produziert (BRINK-JOHNSEN und

BENIRSCHKE 1968). MIDGLEY und PIERCE und später THIEDE und Mitarbeiter konnten das HCG im Syncytiotrophoblasten lokalisieren.

Es gibt zahlreiche Berichte über das Erscheinen von HCG im menschlichen Urin 9 - 11 Tage nach der Implantation (JAGER 1968; GOLDSTEIN et al. 1968; MARSHALL et al. 1968; HOHLWEG 1968). Die Kurven für die Serumkonzentration und die Urinausscheidung sind parallel zueinander (LORAINE 1967). Die Konzentration im Urin wächst rasch an und erreicht einen Peak bis zu 50 000 IE/24 Std. und höher während des 50. - 70. Graviditätstages (LORAINE 1967). GOLDSTEIN (1968) untersuchte den Serum-HCG-Spiegel mit einer radioimmunologischen Methode: Die Konzentration steigt dabei steil an und erreicht innerhalb 2 Wochen das 100-fache der ersten meßbaren Werte. Der Peak beträgt durchschnittlich 58 IE/ml Serum, darauf folgt ein rascher Abfall. Während des 2. und 3. Trimesters bleibt die Harnkonzentration bei ca. 10 000 IE/24 Std. mit einem 2. leichten Anstieg im 3. Trimester (GOLDSTEIN 1968). Der HCG-Gehalt der Plazenta ist am höchsten während des 2. - 3. Schwangerschaftsmonats (BRINK-JOHNSEN und BENIRSCHKE 1968). Nach der Geburt erfolgt innerhalb 24 Std. ein krasser Abfall im mütterlichen HCG-Spiegel (FAIMAN 1968).
Nach GOLDSTEIN (1968) fällt die Serumkonzentration innerhalb 96 Std. auf weniger als 1 IE/ml. MIDGLEY und JAFFE (1968) stellten fest, daß die Verschwindensrate von HCG p.p. mit der Zeit abnimmt, was aus einem offenbaren Ansteigen der Halbwertszeit während der ersten 3 Tage resultiert (HWZ 8,9 - 37,2 Std.). Die Notwendigkeit und die Regulation der außerordentlich hohen Sekretion von HCG mit 2 verschiedenen Perioden der Erhöhung sind rätselhaft. Es wurde früh demonstriert, daß HCG die Lebensdauer des Corpus luteum verlängert. HISAW (zitiert nach BRINK-JOHNSEN und BENIRSCHKE 1968) demonstrierte bereits 1944 eine 2-wöchige Verlängerung des Menstrualzyklus bei einem Rhesusaffen durch HCG-Behandlung.

Das Hormon ähnelt auch anderweitig der biologischen Wirkung von LH (BRINK-JOHNSEN und BENIRSCHKE 1968).

1.3.1.3. Andere Primaten

Beim Affen wird Choriongonadotropin nur während einer kurzen Periode in der frühen Trächtigkeit produziert und verschwindet dann wieder (TURNER 1966) im Gegensatz zum Menschen, wo HCG nach dem Peak immer noch in kleinen Mengen gebildet wird (ARSLAN et al. 1967). Der Rhesusaffe wurde von TULLNER und HERTZ (1966) und ARSLAN et al. (1967) eingehend untersucht. Sie verwandten beide einen biologischen Test zur Messung des MCG (= Monkey Chorion Gonadotropin). Ersterer der beiden Autoren erhielt nicht meßbare Werte im Serum vom 9. - 14. Tag; nach dem 35. Tag war MCG nur noch knapp meßbar. Er drückte die MCG-Werte in I.E. HCG aus. Im Serum lagen vom Tag 21 - 30 bis zu 335 IE HCG/100 ml und im Urin maximal 200 IE HCG/24 Std. (Tag 20 - 24) vor. ARSLAN wies MCG vom Tag 12 - 38 mit einem Maximum zwischen Tag 18 und 28 nach. Der Rest verlief negativ. Im Blut war MCG bei 2 Affen nur vom 20. - 26. Tag vorhanden (1,5 - 9,6 IE MCG = HCG/ml). Ansonsten bewegten sich die Werte entweder unter 1 oder sie waren überhaupt nicht zu messen. Urinextrakte wurden auch gegen HCG-Standard bestimmt. Die Nichtparallelität der beiden Kurven war nicht signifikant, es entsprach das MCG etwa dem HCG. Das Maximum im Urin lag zwischen 205 und 288 IE/24 Std. MCG findet man ab dem 12. Tag, d.h. aber nicht, daß vorher kein MCG von den sich entwickelnden Trophoblasten sezerniert wird. Es ist leicht möglich, daß diese schon früh sezernieren, aber das Sekret noch nicht in genügender Menge in die Zirkulation übertreten kann, bis eine innigere Verbindung der foetalen Zotten mit der mütterlichen Zirkulation stattgefunden hat (ARSLAN et al. 1967). Die Gegenwart von MCG im Urin von trächtigen hypophysektomierten Rhesusaffen (unveröffentlichte

Ergebnisse) unterstreichen die nichthypophysäre Quelle dieses Hormons (TULLNER und HERTZ 1966).

Die Verhältnisse beim Gorilla erforschten TULLNER und GRAY (1968). Die Bestimmung erfolgte mit dem Mausuterusgewichts-Test. Harngonadotropine wurden vom 57. Tag bis eine Woche ante partum nachgewiesen, das sind 187 von 255 Trächtigkeitstagen. In der 16. und 23. Woche kam es zu einem Peak, dann erfolgte ein langsamer Abfall.

1.3.1.4. Pregnant Mare Serum Gonadotropin (PMSG)

Blutserum von trächtigen Stuten enthält ein Gonadotropin, das offenbar konstant in der Zusammensetzung ist und chemisch gesehen zu den Glykoproteiden gehört. Seine biologischen Eigenschaften sind einer Mischung von FSH und LH ähnlich. PMS - oder equines Gonadotropin, wie es sein Entdecker H.H. COLE bevorzugt nennt unterscheidet sich jedoch wesentlich von dem menschlichen Choriongonadotropin und von den hypophysären Gonadotropinen. Es bleibt im Blut und in der Lymphe, erscheint also nicht im Urin. Im Blut der Stute kommt es am 30. - 40. Trächtigkeitstag vor und erreicht am 60. - 70. Tag seine höchste Konzentration. Dann fällt es ab und ist nach dem 130. Tag abwesend (ALLEN 1969). Das Corpus luteum graviditatis beginnt zu dem Zeitpunkt zu schwinden, da PMSG im Blut erscheint. Unter dem Einfluß von PMS bilden die Ovarien große, vesikuläre Follikel. Einige von diesen ovulieren und bilden Corpora lutea, wogegen andere luteinisieren ohne zu ovulieren. Auf diese Weise entstehen die akzessorischen C.l., die ungefähr bis zum 180. Tag bleiben. Von diesem Zeitpunkt an bis zum Ende enthalten die Ovarien weder C.l. noch große Follikel. Deshalb sezerniert die Plazenta sowohl Östrogene als auch Progesteron während der 2. Trächtigkeitshälfte (TURNER 1966).

Bildungsstätte des PMSG sind die sogenannten endometrial cups, knopfförmige Gebilde des Allantochorions, die sich ringförmig um die Stelle, wo der Dottersack befestigt ist, anordnen. Angaben über die Produktion von PMS macht ALLEN (1969). Er untersuchte mit einem quantitativen Hämagglutinationshemmungstest 6 Welsh Mountain Pony-Stuten und 10 Vollblutstuten während der frühen Gravidität. Bei beiden Gruppen wurde PMSG zum 1. Mal zwischen 35. und 41. Trächtigkeitstag gefunden. Die Werte stiegen stark an mit einem Maximum zwischen 55 - 60 bei den Ponies und 60 - 65 Tagen beim Vollblut. Die höchsten Konzentrationen betrugen 100 - 112 IE PMSG/ml, obwohl ein Tier nicht mehr als 11 IE/ml erreichte. Unter diesen waren wiederum die höchsten Werte bei den primiparen Ponies zu finden. Der Abfall erfolgte langsamer als der Anstieg. Bei allen Tieren verschwand PMSG zwischen 120. und 130. Trächtigkeitstag. Frühere Studien haben gezeigt, daß die Produktion von PMSG von einer Vielzahl von Faktoren gelenkt werden kann: Größe, Gleichheit und Rasse der Stuten, die Zahl der Foeten und der Genotyp des Foetus. COLE (1938) verzeichnete eine umgekehrte Beziehung zwischen der Größe der Stute und der maximalen Konzentration von PMSG im Serum und er fand, daß eine vierfache Differenz zwischen kleinen Ponies und größeren Pferderassen bestehen kann. Er beobachtete auch, daß die maximale Konzentration bei kleineren Tieren in einem früheren Graviditätsstadium zu erscheinen pflegte.
DAY und ROWLANDS (1947) fanden eine beachtliche Reduktion in der PMSG-Konzentration in aufeinanderfolgenden Graviditäten bei Shetland-Ponies. ROWLANDS fand erhöhte PMSG-Werte im Serum von drei Stuten mit Zwillingsträchtigkeit (in jedem Horn eine Frucht). BIELANSKI, EWY und PIGONIOWS (1956) sowie CLEGG, COLE, HOWARD und PIGON (1962) und ALLEN (1969) zeigten, daß eine Stute, die einen Maulesel-Foetus trägt, viel weniger PMSG produziert, als wenn sie einen Pferdefoetus trüge. In der Studie von ALLEN (1969) waren

die Variationen in der PMSG-Konzentration in einem gegebenen Trächtigkeitsstadium innerhalb einer Rasse genauso groß wie zwischen den Rassen. In der Ponygruppe produzierten die drei Maidenstuten in ihrer ersten Gravidität die höchste PMSG-Konzentration. Die Vollblutstuten zeigten jedoch ein sehr unterschiedliches Bild und die zwei höchsten Konzentrationen wurden von multiparen Stuten produziert.

1.3.1.5. Ratte

Die Plazenta von Ratten soll ein Hormon produzieren, das für die Aufrechterhaltung der Corpora lutea während der Gravidität bei dieser Spezies verantwortlich sein soll (NALBANDOV 1964 a).

1.3.2. Human Placental Lactogen (HPL)

Bis zum Jahre 1961 dachte man, daß laktogene Substanzen in der Hypophyse ihren Ursprung haben. Zu diesem Zeitpunkt berichtete eine Gruppe von japanischen Wissenschaftlern über die Gegenwart von laktogener Aktivität in der Plazenta und diskutierte Methoden für ihre Reinigung. 1962 isolierten JOSIMOVICH und MC LAREN ein Protein mit laktogener Eigenschaft aus der menschlichen Plazenta und dem Serum gravider Frauen und lieferten damit den Beweis für seinen plazentären Ursprung (BRINK-JOHNSEN und BENIRSCHKE 1968). Das HPL ist ein Peptidhormon mit somatotroper, prolaktinartiger Aktivität (GENAZZANI et al. 1969). Immunologisch ist es dem hypophysären STH sehr ähnlich (BRINK-JOHNSEN und BENIRSCHKE 1968). Es wird im Syncytiotrophoblasten produziert und fast ausschließlich in den mütterlichen Kreislauf sezerniert (GENAZZANI et al. 1969).
Das HPL oder mit anderen Namen I.R.H.C.S. (= immunoreactive human chorionic somatomammotropin) (GENAZZANI 1969) oder

CWP (= Chorion-Wachstumshormon Prolaktin) (JAGER 1968) ist im Plazentagewebe schon 3 1/2 Wochen nach der Konzeption nachweisbar. Es ist in den Trophoblasten in einer Konzentration von 1 - 10 mg/100 g Plazenta während der ganzen Schwangerschaft bis zur Geburt vorhanden (JOSIMOVICH und ATWOOD 1964).
Im Plasma fanden BECK et al. (1968) meßbare Werte am Ende der achten Schwangerschaftswoche. Der Blutspiegel von HPL steigt während der Gravidität ständig an mit einem Maximum im dritten Trimester (SAMAAN u.M. 1966 a).
SELENKOW u.M. (zitiert nach GENAZZANI 1969) haben berichtet, daß der Plasma-Spiegel mit der Masse des Plazentagewebes korreliert und davon abhängig ist. Dies würde erklären, warum die Konzentration bis zur Geburt ständig steigt (GENAZZANI 1969 a). HPL wird auch im Urin gefunden und im allgemeinen steigt seine Konzentration wie im Blut mit der Schwangerschaftslänge an (GRUMBACH und KAPLAN 1964; KAPLAN und GRUMBACH 1965 b). Auch in der Amnionsflüssigkeit wurde es nachgewiesen (KAPLAN und GRUMBACH 1965 b). Nach der Geburt fällt die HPL-Konzentration im Blut rapide ab (HWZ 13 - 30 Minuten) (ARAI u.M. 1967; FORSYTH 1967).

1.3.3. Human Chorionic thyrotropin (HCT)

Die Entdeckung eines menschlichen chorionalen, thyroidstimulierenden Faktors (jetzt HCT genannt) ist kürzlich von HENNEN u.M. (1969) berichtet worden. Extraktion und Konzentrierung erfolgt nach Verfahren für TSH. Es besteht eine Kreuzreaktion zwischen HCT, menschlichem und Schweine-TSH. Die biologischen Eigenschaften des teilweise gereinigten HCT sollen sein: Erhöhung der Sekretion von Thyroidhormon sowie der Inkorporationsrate von anorganischem Phosphat in phosphorilierte Verbindungen des Thyroids. Die Bestimmung

von HCT erfolgt anhand eines biologischen Mäusetests. Die Serumkonzentration ist während der frühen Gravidität am höchsten und fällt dann bis über den Geburtszeitpunkt hinaus ständig ab (HENNEN et al. 1969).

HCT ist immunologisch näher verwandt mit Rinder- und Schweine-TSH als mit menschlichem TSH. Man vermutet, daß HCT ebenfalls von den Chorionzellen sezerniert wird und für die hohe thyroidstimulierende Aktivität des Schwangerenserums verantwortlich ist.

1.4. LH als luteotropes Hormon

Der Name Luteinisierungshormon wurde ursprünglich von der luteinisierenden Eigenschaft dieses Hormons abgeleitet. Inzwischen ist diese Aufgabe in den Hintergrund getreten oder gar fragwürdig geworden (KARG und SCHAMS 1970). Immer mehr Bedeutung erlangt dagegen LH als luteotroper Faktor. Es gibt eindeutige Beweise dafür, daß LH der hauptsächliche luteotrope Faktor zumindest bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hund, Katze, Schaf, Schwein, Rind und beim Menschen ist (NALBANDOV 1970). Aber auch bei der Ratte und Maus, die bis jetzt die klassischen Beispiele für die Definition des LTH (Prolaktin) als luteotropes Hormon waren, betrachten einige Wissenschaftler das LH aufgrund jüngster Experimente für essentiell in dieser Eigenschaft - zumindest während der Gravidität (MOUGDAL 1969; LOEWIT, BADAWY und LAURENCE 1969). Zahlreiche Experimente mit in vitro-Inkubationen, Verfahren zur Drüsenausschaltung und Transplantationen unterstreichen die Fähigkeit des LH, die Steroidsekretion besonders des Corpus luteum zu stimulieren.
Gegensätzliche Ansichten gibt es aber immer noch über das endogene Regulationssystem, das für diese luteotrope Eigenschaft verantwortlich ist. Um diesem Problem näher zu kommen,

muß streng speziesspezifisch vorgegangen werden. Bei Schafen kann die Lebensdauer der Corpora lutea durch eine LH-Dauerinfusion in minimaler Dosis fast unbegrenzt verlängert werden (NALBANDOV 1970). LH kann auch die Gelbkörper von (graviden oder nichtgraviden) hypophysektomierten Schafen aufrechterhalten (KALTENBACH et al. 1968). Aus dieser Sicht wird der LH-Basisspiegel während des Zyklus bedeutsam und die Erfordernis einer kontinuierlichen geringen LH-Sekretion wird dadurch ausdrücklich betont (KARG und SCHAMS 1970). Frühere Experimente beim Schwein haben jedoch gezeigt, daß - sobald die Ovulation stattgefunden hat - die Heranbildung und Funktion des Corpus luteum von der Hypophyse unabhängig ist (BRINKLEY, NORTON und NALBANDOV 1964; NALBANDOV 1970). Beim Rind wird die Vorstellung einer kurzzeitigen starken LH-Stimulierung für eine gewisse Lebensdauer des Corpus luteum durch die Untersuchungen von DONALDSON und HANSEL (1965) sowie WILTBANK u.M. (1961) unterstützt. Diesen Autoren gelang es, den Zyklus durch einzelne Injektionen von LH-wirksamem Material zu verlängern.
So konnten DONALDSON und HANSEL (1965) bei 5 Kühen die Lebensspanne des Corpus luteum nach LH-Applikation um 16 $\pm$ 2 Tage verlängern. Eine Verlängerung der Funktionsperiode des Corpus luteum im Zyklus erreichten auch SCHOMBERG et al. (1967) durch intravenöse Verabreichung von 30 mg LH am 15. Zyklustag. Eine neue Brunst stellte sich erst am 27. Tag ein. Ebenso konnten HANSEL und SNOOK (1970) nach einer einmaligen subkutanen Injektion von je 5 mg LH an 4 Kühe einen Progesteronanstieg im peripheren Plasma von 5 - 6 ng/ml Plasma innerhalb von 4 Std. feststellen. Einen direkten Anhaltspunkt für die luteotrope Wirkung endogenen LH's fanden KARG u.M. (1970) während eines abnormen, auf 30 Tage verlängerten Zyklus einer Kuh. Sie konnten feststellen, daß nach Auftreten eines endogenen LH-Peaks am 17. Tage des

Zyklus ein weiteres Absinken des Progesteronblutspiegels bis zum 26. Tag verhindert wurde.
Durch Inaktivierung des endogenen LH's mit einem Anti-LH-Serum konnten SNOOK u.M. (1969) zeigen, daß sich die Größe der Corpora lutea verminderte und die Progesteronkonzentration im Lutealgewebe abnahm. Eine ähnliche Beobachtung machten KARG u.M. (1970), die nach Verabreichung eines Anti-LH-Serums am 12. bzw. 13. Zyklustag ein Absinken des Progesteronspiegels im peripheren Blut messen konnten.
Eine Parallele dazu bildet vielleicht die beim Rind - außer dem typischen präovulatorischen LH-Peak - manchmal beobachtete zweite LH-Erhöhung um den Tag 8 (KARG, AUST und BÖHM 1967; KARG und SCHAMS 1968; SCHAMS und KARG 1969 a), die möglicherweise den Gelbkörper vor einer zu schnellen Rückbildung bewahren soll.
An diese Fragestellung knüpfen die eigenen Untersuchungen an.

2. METHODISCHER TEIL

2.1. Bestimmungsverfahren für LH

2.1.1. Auswahl der Methoden

Zur LH-Bestimmung gibt es zwei grundlegend verschiedene Wege: Man kann

a) die Wirkung des Hormons am biologischen Erfolgsorgan testen oder

b) das LH-Molekül in seiner immunologischen Reaktion mit seinem homologen Antikörper direkt erfassen.

ad a)
Für den biologischen Test werden gewöhnlich Tierversuche an Ratten oder Mäusen durchgeführt. Wir unterscheiden zwischen primären oder sekundären Bestimmungsmethoden. Als primäre Wirkungen werden die Hyperämie, die chemischen oder enzymatischen oder die histologischen Veränderungen der Ovarien von Versuchstieren untersucht, als sekundäre die LH-bedingte Steroidhormonstimulierung an den akzessorischen Geschlechtsorganen gemessen.
Unter den Tierversuchen ist der Ovarascorbinsäuretest (KARG 1957; PARLOW 1958) zur quantitativen LH-Bestimmung am empfindlichsten und der am häufigsten verwendete Test.

ad b)
Die Möglichkeit der Anwendung der radioimmunologischen Technik von YALOW und BERSON (1960) für die Bestimmung von hypophysärem LH im menschlichen Blut wurde zuerst von MIDGLEY (1966) und FRANCHIMONT (1966) aufgezeigt. Nachdem auch für das Rind hochgereinigte Antigene zur Verfügung standen, berichteten auf dem Symposium in Liège (1968)

vier Arbeitsgruppen gleichzeitig und erstmalig über die erfolgreiche LH-Bestimmung im Rinderblut (CATT und GODDING; KARG und SCHAMS; NISWENDER, REICHERT jr. und MIDGLEY; SNOOK und HANSEL). Der radioimmunologische Test (RIT) gibt uns die Möglichkeit, in kürzerer Zeit LH in wesentlich mehr Proben mit hoher Genauigkeit und wegen der enorm gesteigerten Empfindlichkeit in wesentlich geringeren Ausgangsvolumina (0,2 ml) zu messen.

2.1.2. Die radioimmunologische Bestimmungsmethode für LH

Alle Methoden zur radioimmunologischen Bestimmung von Hormonen bauen auf dem gleichen Prinzip auf, das 1959 erstmals von YALOW und BERSON für die Bestimmung von Insulin im Blut angewendet wurde: die Bindung von ^{125}I- oder ^{131}I-markiertem Hormon an spezifische Antikörper, die kompetitiv durch ein nicht markiertes homologes Hormon in der Testsubstanz gehemmt wird. Je nach quantitativem Anteil im Inkubationsansatz verdrängt - z.B. bei Blutproben - das endogene Hormon das markierte Hormon kompetitiv aus seiner Bindung an den Antikörper, d.h. je höher der Gehalt von nicht markiertem Hormon in der Inkubationslösung, desto weniger markiertes Hormon wird an den Antikörper gebunden. An Hand einer Eichkurve kann diese Beziehung quantitativ ausgewertet werden.

Das nachstehend geschilderte Verfahren wurde, wie von SCHAMS und KARG (1969) beschrieben, in vorliegender Arbeit angewandt.

2.1.2.1. Antiserum

LH-Antiserum wurde vom Kaninchen gewonnen. Mit einer Gesamtdosis von 5 mg wurde, verteilt auf 4 - 5 Injektionen, jedes Tier immunisiert. Bei der ersten Injektion fand komplettes Freund's Adjuvans, bei allen folgenden Injektionen inkomplettes Freund's Adjuvans Verwendung.

Der 2. Antikörper wurde als Antikaninchen-gamma-Globulin-Serum vom Meerschweinchen oder von Schafen gewonnen. Über Spezifität der LH-Antisera und ihre Reinigung von unspezifischen Antikörpern wurde von KARG und SCHAMS (1968) sowie SCHAMS und KARG (1970) berichtet. Die Prüfung von Titer und Bindungsfähigkeit der LH-Antisera sowie als Standardsubstanz erfolgte mit Hilfe von ^{125}I- bzw. ^{131}I-markiertem LH-LER-791-1 (Präparation von Dr. REICHERT, USA). Die Aktivität dieser Präparation gegenüber dem NIH-Standard betrug 1,1 x LH-NIH-S_1.

2.1.2.2. Jodinierung

Nach einer Methode von GREENWOOD, HUNTER und GLOVER (1963) wurde die Jodinierung vorgenommen. Dabei wurde meist ^{131}I, das eine stärkere Bindung als ^{125}I aufweist, zur Markierung verwandt. Der Vorteil von ^{125}I liegt in der wesentlich längeren Halbwertszeit (60 gegenüber 8 Tage). (Das radioaktive Jod wurde meist von den Farbwerken Hoechst, Frankfurt, z.T. von Radiochemical Center Amersham, England bezogen.) Die geeignete Fraktion von hoher spezifischer Aktivität wurde durch Gelfiltration (Sephadex G-50) vom anorganischen Jod getrennt und dann für die weiteren Schritte verwendet.

2.1.2.3. Inkubation

Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde anfangs jede Probe doppelt angesetzt. Die Streuung war jedoch so gering, daß später auf die Doppelproben verzichtet werden konnte. Ausnahmen davon waren selbstverständlich Proben, deren Ergebnisse sich nach dem 1. Test als Gipfelwerte erwiesen bzw. vom Basisspiegel abwichen. Diese wurden in einem oder mehreren Wiederholungsbestimmungen doppelt angesetzt und, wenn nötig, entsprechend verdünnt. Zur Verdünnung diente 0,05 molarer Phosphatpuffer p_h 7,5 plus 5 ‰ humanes Albumin. Die Inkubation lief in Plastikröhrchen nach folgender Reihenfolge ab:

0,1 ml LH-armes Rinderserum (Bullenserum mit einem LH-Gehalt von 0,8 ng/ml) mit Puffer 1:5, später 1:4 verdünnt.

0,1 ml Antiserum (Endverdünnung 1:150 000)

0,2 ml Standardlösung bzw. Testserum (gegebenenfalls 1:4 oder 1:9 verdünnt).

Nach 24 Stunden Inkubation erfolgte der Zusatz von

0,1 ng radiojodiniertem LH in 0,1 ml.

Nach weiteren 72 Std. Inkubation bei + 5°C folgten

0,1 ml Antikaninchen-Gamma-Globulin-Serum in einer Verdünnung, die sich durch vorherige Präzipitationsversuche ermitteln läßt (gewöhnlich 1:12) und

0,1 ml normales Kaninchenserum in einer Verdünnung von 1:300.

Weitere 24 Std. Inkubation bei + 5°C.

Einige Wiederholungsproben wurden ohne Rinderserum, dafür mit 0,3 ml Testserum getestet, was im unteren Meßbereich die Empfindlichkeit erhöhte. Die Richtigkeit dieses Ansatzes wurde durch entsprechende Zusatzversuche gesichert.
Nach 5 Tagen Inkubation waren die Proben für den letzten Arbeitsgang bereit:

2.1.2.4. Meßtechnik und Auswertung

Die Gesamtaktivität der Proben wurde dank einer präzisen maschinellen Pipettierungstechnik stichprobenartig im Szintillationszähler ermittelt. Die Trennung des markierten freien LH von dem komplex gebundenen markierten LH erfolgte anschließend unter Verwendung von Membranfiltern (Oxoid 2,5 cm Durchmesser, AMERSHAM, England) nach dem Prinzip der Doppelantikörpermethode von HALES und RANDLE (1963) oder durch Zentrifugation.

Die Aktivität des Komplexes konnte daraufhin gemessen und das Verhältnis von antikörpergebundenem markiertem LH zur Gesamtaktivität ermittelt werden. Anhand einer Eichkurve, die bei jedem Test unter Zuhilfenahme von LH-LER-791-1 als Standard mit angesetzt wurde, erfolgte die Auswertung.

Aus Gründen der Vereinfachung und Beschleunigung des Verfahrens gingen wir auf eine andere Auswertungsmethode über, nämlich auf das Zentrifugieren der Proben. Dies geht folgendermaßen vor sich: Nach Ermittlung der Gesamtaktivität wird das Inkubationsvolumen der Proben mit je 2 ml Puffer verdünnt. Daraufhin werden diese ca. 30 Min. bei 2 000 U/Min. zentrifugiert. Nun schüttet man vorsichtig den Überstand ab. Zurück bleibt das unscheinbare Präzipitat, das aus dem Komplex des antikörpergebundenen markierten LH besteht. Mit der Messung der verbliebenen Aktivität im Präzipitat ist der weitere Weg derselbe wie beim Filtrieren.
Der Meßbereich dieser Methoden liegt zwischen 0,1 und etwa 1,0 ng LH/0,2 ml Testserum.
Auf weitere Einzelheiten des RIT soll hier nicht eingegangen werden. Sie wurden bereits mehrfach an anderer Stelle beschrieben (SCHAMS und KARG 1969; BÖHM 1969; HERLYN 1970).

2.2. Tiermaterial

Unsere Versuchstiere standen auf dem Versuchsgut Hirschau der Südd. Versuchs- und Forschungsanstalt für Milchwirtschaft Weihenstephan der Technischen Universität München [1]. Das Tiermaterial bestand anfangs aus 9 graviden Kühen, Rasse Höhenfleckvieh, verschiedenen Alters, von denen jedoch bald ein Tier aus dem Versuch wegen gefährlicher Widerspenstigkeit herausgenommen werden mußte. Von den restlichen 8 Tieren mußte

---

1) Herrn Prof. Dr. Kirchgeßner danken wir für das freundliche Entgegenkommen.

nach ca. 6 Wochen eine weitere Kuh, die sich als nicht gravid erwies, eliminiert und gegen eine andere ausgetauscht werden. Arbeitstechnisch gesehen hatten wir also über eine Zeitspanne von 3 1/2 Monaten von 8 trächtigen Tieren Blutproben zu entnehmen. Das zu untersuchene Blut wurde täglich 4 mal, also nach jeweils 6 Stunden, aus der Vena jugularis entnommen. Diese häufige Entnahmefrequenz war einerseits nötig wegen der kurzfristigen Ausschüttung sowie der kurzen Halbwertszeit des LH (SCHAMS und KARG 1969), andererseits war sie nur möglich wegen der geringen Plasmamengen, die für die radioimmunologische Bestimmung benötigt werden. Die Blutmenge betrug pro Entnahme deshalb nur 25 - 30 ml pro Tier. Das Blut wurde in Zentrifugenröhrchen mit Heparinzusatz (100 λ Liquemin) aufgefangen, sofort zentrifugiert und das Plasma bis zur Bestimmung des Hormons bei -18°C aufbewahrt.

Die Versuchstiere wurden, sofern es möglich war, so ausgesucht, daß je 2 - 3 Tiere aus dem 1., 2. und 3. Trächtigkeitsdrittel stammten, d.h., daß jeweils 3 Kühe eine volle Graviditätsdauer ergaben.

3. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden für vorliegende Auswertung ca. 3 000 Blutplasma-Proben auf LH-Konzentrationen untersucht. Um bei der Fülle des protokollierten Ergebnismaterials eine Übersichtlichkeit zu gewährleisten, sind die einzelnen Meßwerte ausschließlich in den graphischen Darstellungen für die verschiedenen Tiere (Abb. 1 - 10) wiedergegeben.

3.1. Werte während der Graviditat

a) Anfangsphase der Trächtigkeit:

Die Kalbin Albi (s. Abb. 1) war von Zyklusmitte vor der erfolgreichen Besamung bis zum 89. Graviditätstag im Versuch. Der eindeutigste LH-Gipfel wurde mit 18,6 ng/ml Plasma am Tag der Brunst (21. Tag des Zyklus) festgestellt und zwar nur in einer Blutprobe um 11 Uhr. An diesem Tag wurde auch inseminiert. Der Basisspiegel beträgt während der untersuchten Zyklushälfte 1,18 $\pm$ 0,35 ng/ml, während der Graviditat 1,00 $\pm$ 0,34 ng/ml Plasma. Von den ca. 400 Proben zeigen 23 in unregelmäßigen Abständen Werte zwischen 1,5 und 2,5 ng/ml Plasma.

Die Kalbin Zelline (s. Abb. 2) - vom 7. - 105. Graviditätstag im Versuch - weist einen ziemlich einheitlichen LH-Basisspiegel von durchschnittlich 1,24 $\pm$ 0,27 ng/ml auf. Von den 400 Werten liegen 35 über 1,5 ng, der höchste beträgt 2,4 ng/ml.

b) Mittelphase der Trachtigkeit:

Die Kuh Ella (s. Abb. 3) befand sich zur Versuchszeit in der 4. Graviditat. Der Mittelwert für die LH-Bestimmungen liegt bei 1,56 $\pm$ 0,25 ng/ml. Nur 3 Werte ragen mit 2,4 - 2,7 ng deutlich darüber hinaus.

Zenzi (s. Abb. 4) - ein Rind in der 3. Gravidität - stand vom 111. - 209. Tag im Versuch. Sein LH-Basisspiegel beträgt im Durchschnitt 1,30 ± 0,27 ng/ml.

Bei der Kuh Zista (s. Abb. 5) wurden in der 7. Gravidität vom 82. - 180.Tag Blutproben entnommen. Der Basisspiegel beträgt 0,96 ± 0,28 ng LH/ml Plasma. Auffallend sind bei diesem Tier eindeutige Gipfelwerte von 4,9 ng/ml am 94. Tag, von 3,2 ng/ml am 103. und von 3,1 ng/ml am 121. Trächtigkeitstag.

c) Endphase der Trächtigkeit:

Mit der 8. Gravidität das älteste unter den Versuchstieren ist die Kuh Alpiska (s. Abb. 6). Blut wurde vom 179. - 237. Tag entnommen. Die durchschnittliche Höhe der LH-Konzentrationen beträgt 1,13 ± 0,20 ng/ml. Nur ein Wert am Tag 206 liegt etwas über 2 ng/ml.

Bei der Kuh Alante (6. Gravidität) begann die Blutentnahme am 220. Trächtigkeitstag (s. Abb. 7). Die bis zum Tag der Geburt gemessenen Proben (n = 231) weisen einen Mittelwert von 1,30 ± 0,24 ng/ml auf. Am Tag der Geburt ist ein Einzelwert von 2,5 ng/ml erwähnenswert. Allerdings wurden auch zwischen den Tagen 225 und 237 3 mal LH-Konzentrationen über 2,0 ng/ml gemessen.

Die Kuh Pola (ebenfalls 6. Gravidität) wurde am 206. Tag der Trächtigkeit in den Versuch genommen (s. Abb. 8). Sie weist einen LH-Basisspiegel von 1,04 ± 0,20 ng/ml bis zur Geburt auf.

3.2. Werte im Puerperium

Die bei der Kuh Alante vom Tag der Geburt bis zum Tag 41 p.p. gemessenen Werte zeigen mit durchschnittlich 1,86 ± 0,66 ng LH/ml Plasma gegenüber den Werten vor der Geburt einen signifikanten Anstieg. Außerdem ergibt sich mit einer Häufung erhöhter Einzelwerte ein wesentlich unruhigeres Bild in den LH-Konzentrationen (besonders ab Tag 15 p.p.). Die Werte wechseln in rascher Aufeinanderfolge zwischen 1,0 und 4,7 ng LH/ml. Zwischen 38. und 41. Tag p.p. liegt kein LH-Wert mehr unter 2,0 ng/ml.
Eine sichtbare Brunst konnte nicht ermittelt werden.

Die Kuh Pola ist hier als Sonderfall zu betrachten. Ihr wurde am 272. Graviditätstag eine Corticoidinjektion (10 mg Flumethason i.m.) verabreicht (im Rahmen der Versuchsreihe zur künstlichen Geburtseinleitung mit Corticosteroiden - siehe KARG et al. 1971). Zwei Tage später kam ein lebendes Kalb zur Welt. Von diesem Zeitpunkt an wurde das Tier jedoch längere Zeit wegen Nachgeburtsverhaltung mit septischer Endometritis und Peritonitis mit Antibiotica und Hormonen behandelt, wobei außerhalb unserer Kontrollmöglichkeit ein Kombinationspräparat zur Anwendung kam, das wiederum Corticoide enthielt.
Der LH-Spiegel im Puerperium (1,44 ± 0,51 ng/ml) sieht im Prinzip wie bei der Kuh Alante aus, jedoch steigt der Basisspiegel langsamer an und die Maximalwerte liegen insgesamt niedriger. Eine Brunst konnte nicht festgestellt werden.

Zur Verdeutlichung der vorstehend besprochenen Einzelergebnisse im Hinblick auf die Resultate über den ganzen Graviditätsverlauf sind in Abb. 9 und 10 jeweils 20 Meßwerte (d.h. von 5 Tagen) als repräsentative Durchschnittswerte zur Darstellung gebracht. In Abb. 9 bzw. 10 sind die

Ergebnisse von jeweils 4 Tieren zusammengefaßt. Man kann auf diesen Abbildungen den Basisspiegel und die langfristigen Tendenzen jeweils für eine volle Graviditätsdauer verfolgen. In Abb. 9 ist auf diese Weise ein über die ganze Trächtigkeitslänge im wesentlichen konstantes Niveau ersichtlich. Unverkennbar ist in beiden Abbildungen schließlich noch die Tendenz zum Anstieg nach der Geburt.

Abb. 1

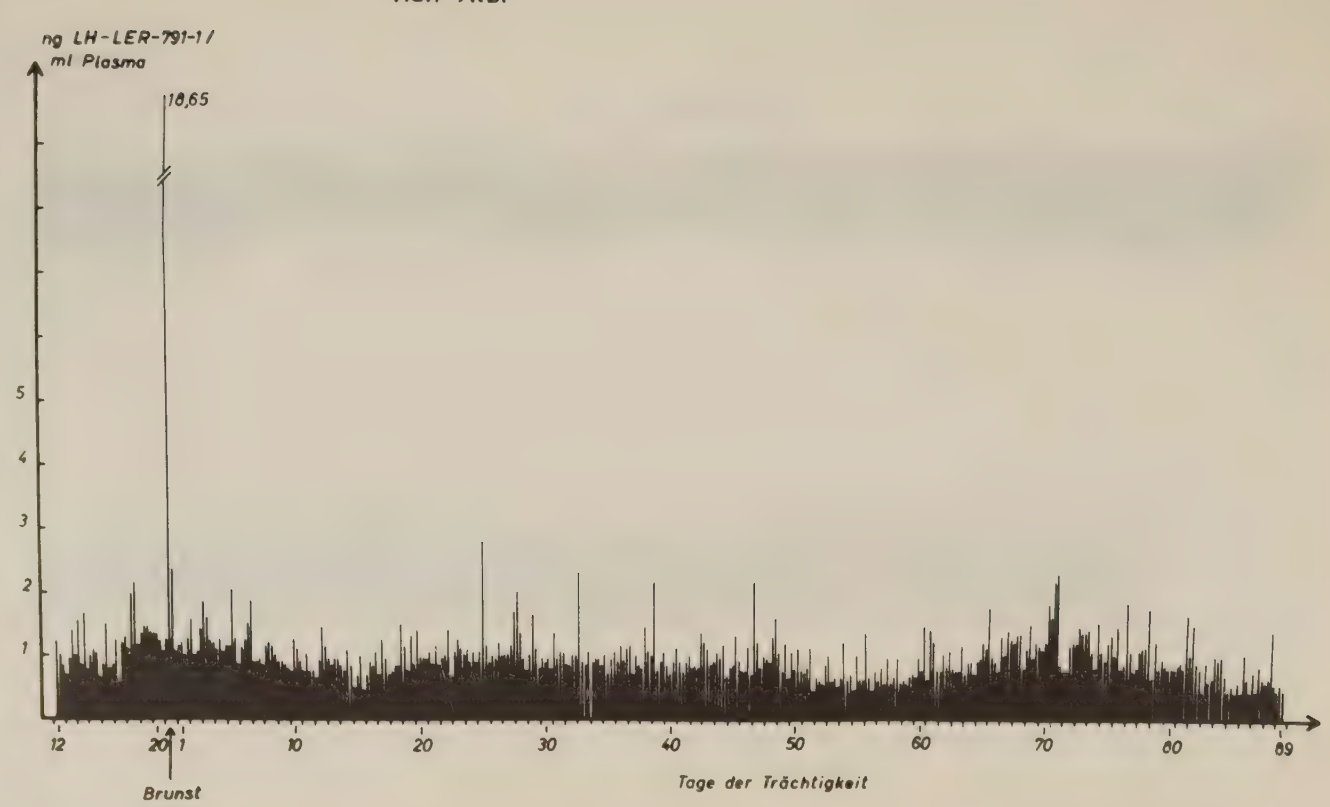

Kuh Albi
ng LH-LER-791-1 / ml Plasma
18,65
5
4
3
2
1
12
20
1
10
20
30
40
50
60
70
80
89
Brunst
Tage der Trächtigkeit

Abb 2

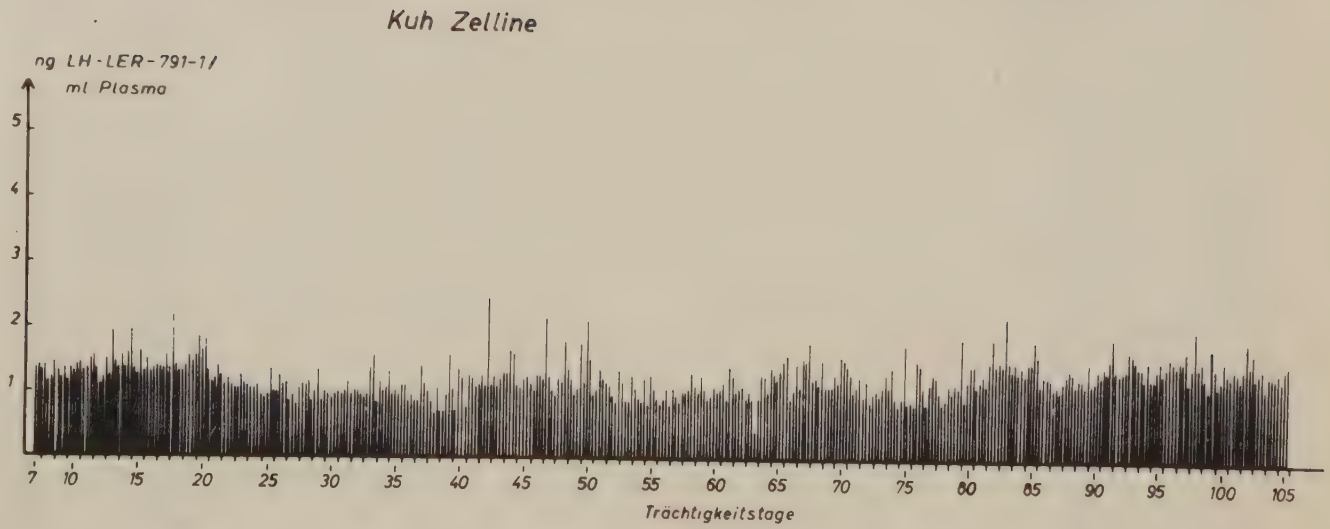

Kuh Zelline
ng LH-LER-791-1/
ml Plasma
5
4
3
2
1
7
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
Trächtigkeitstage

Abb. 3

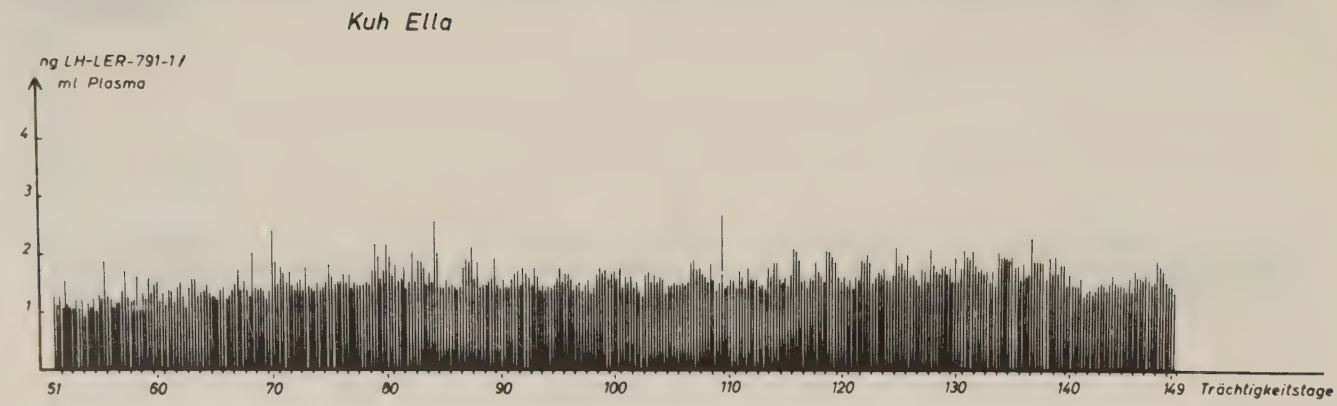

Kuh Ella
ng LH-LER-791-1/
ml Plasma
4
3
2
1
51
60
70
80
90
100
110
120
130
140
149
Trächtigkeitstage

Abb. 4

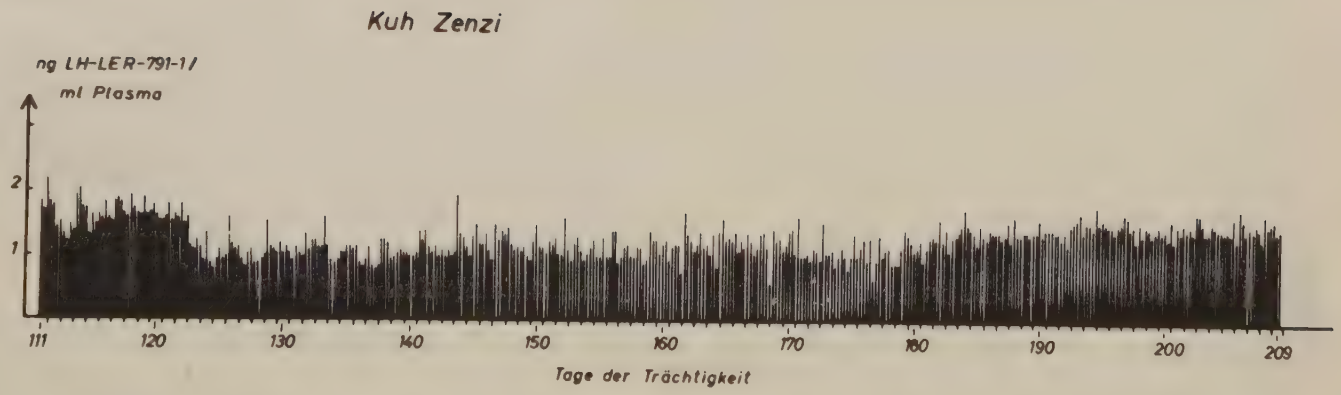

Kuh Zenzi
ng LH-LER-791-1/
ml Plasma
2
1
111
120
130
140
150
160
170
180
190
200
209
Tage der Trächtigkeit

Abb. 5

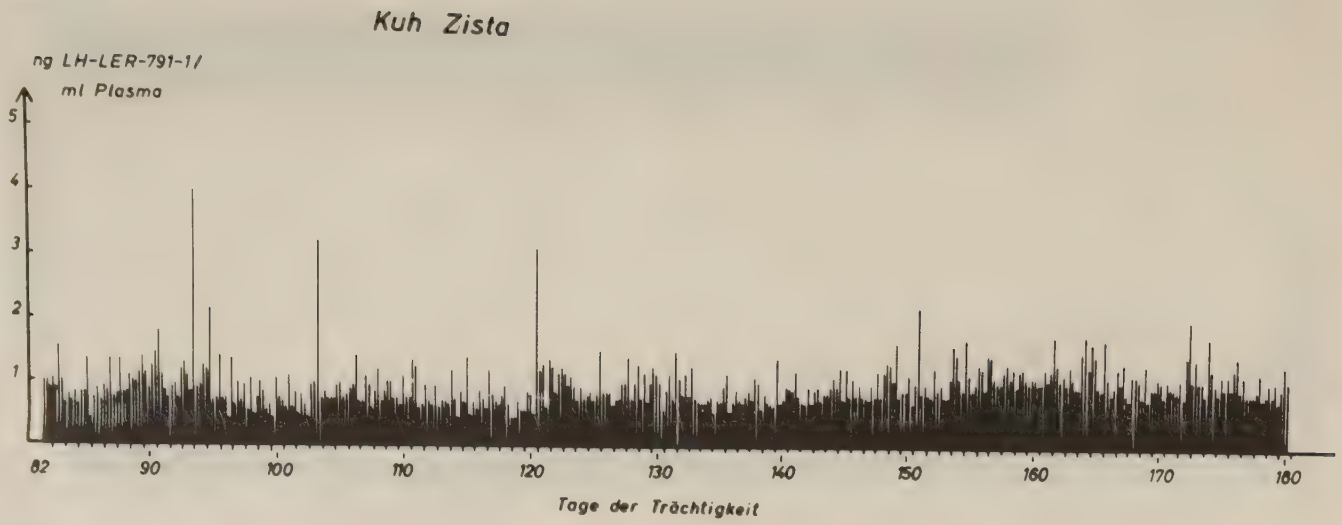

Kuh Zista
ng LH-LER-791-1/
ml Plasma
5
4
3
2
1
82
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
Tage der Trächtigkeit

Abb. 6

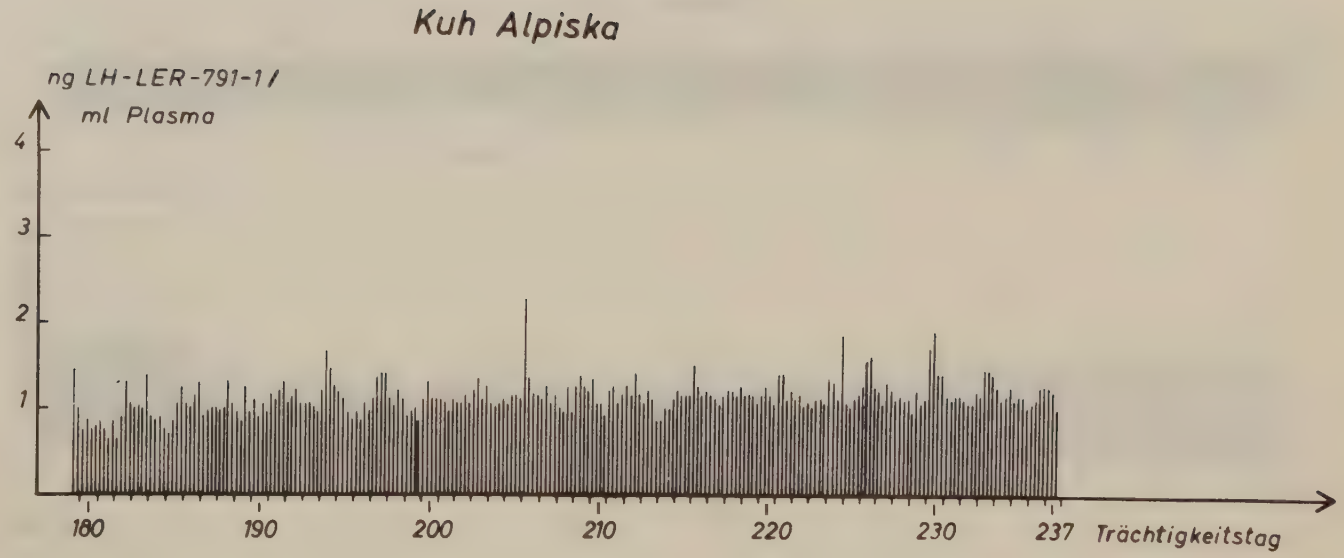

Kuh Alpiska
ng LH-LER-791-1 /
ml Plasma
4
3
2
1
180
190
200
210
220
230
237
Trächtigkeitstag

Abb. 7

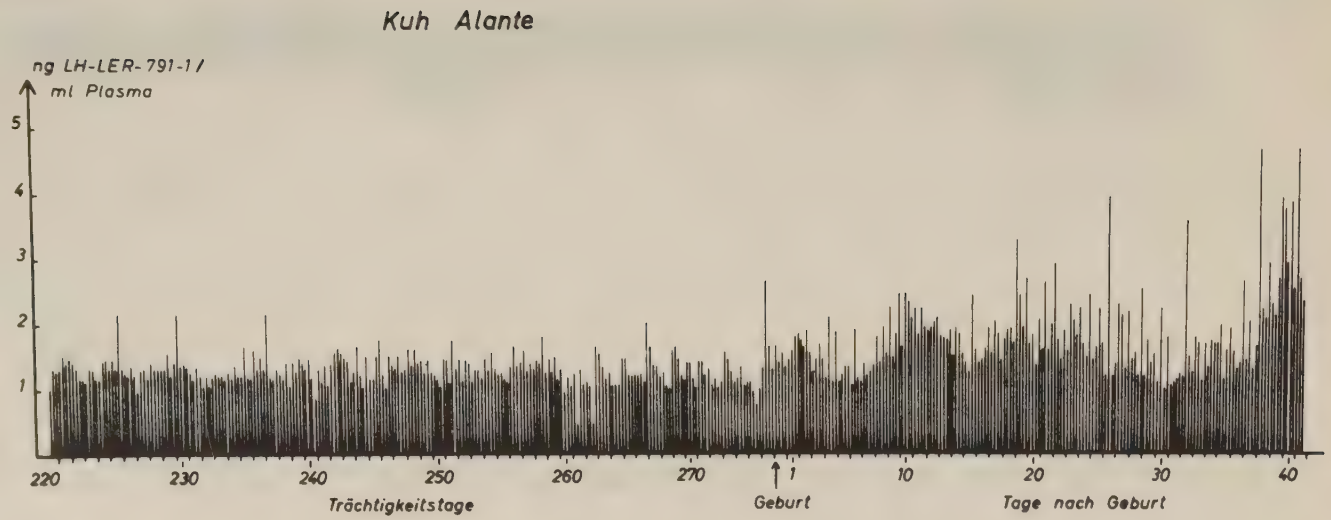

Kuh Alante
ng LH-LER-791-1 /
ml Plasma
5
4
3
2
1
220
230
240
250
260
270
1
10
20
30
40
Trächtigkeitstage
Geburt
Tage nach Geburt

Abb 8

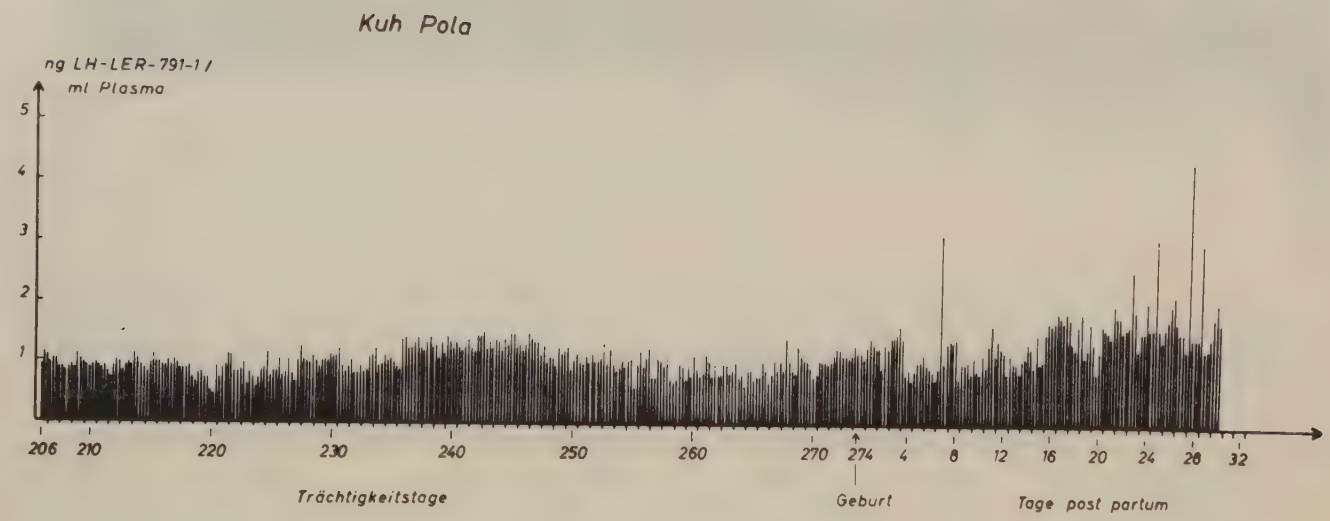

Kuh Pola
ng LH-LER-791-1 / ml Plasma
5
4
3
2
1
206
210
220
230
240
250
260
270
274
4
8
12
16
20
24
28
32
Trächtigkeitstage
Geburt
Tage post partum

Abb 9

LH-Basisspiegel während der Gravidität

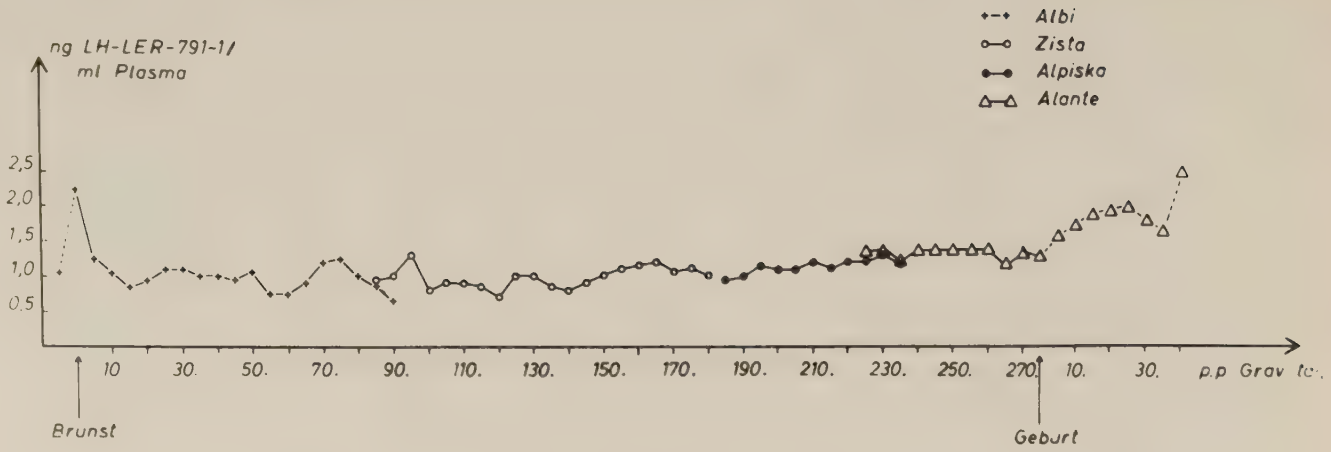
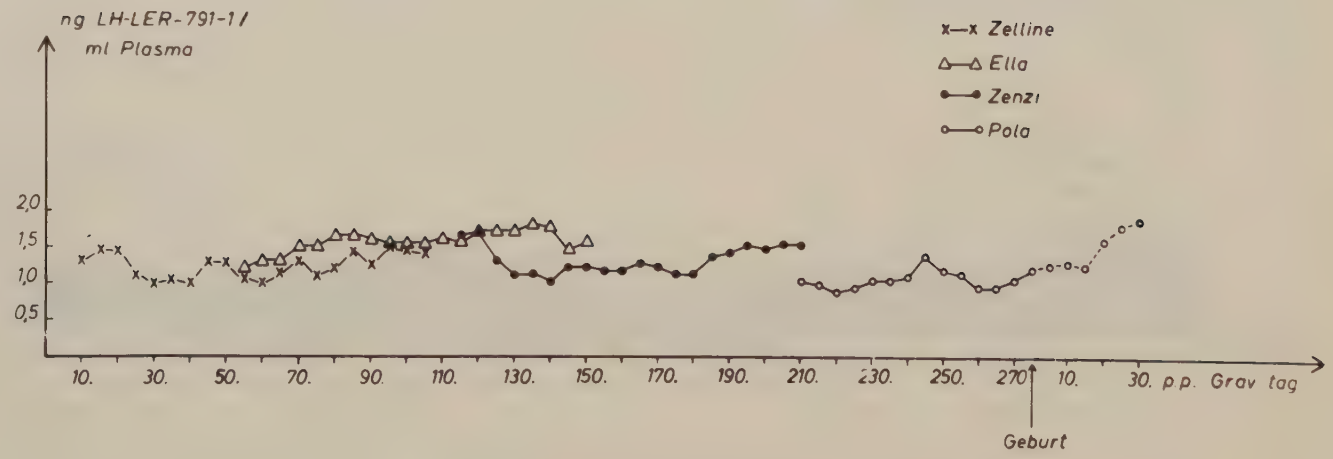


Abb. 10

LH-Basisspiegel während der Gravidität



4. DISKUSSION

Bisherige Untersuchungen über die LH-Konzentrationen beim Rind haben gezeigt, daß neben Basiswerten in der Größenordnung von 0,5 - 2,0 ng/ml Plasma kurzfristige LH-Gipfel auftreten können, die allerdings nur mit größerer Wahrscheinlichkeit erfaßbar sind, wenn eine Blutentnahme-Frequenz von 4 mal täglich eingehalten wird (SCHAMS et al. 1969). In vorliegender Arbeit wurde in Konsequenz aus diesen Erkenntnissen diese Häufigkeit der Blutentnahme eingehalten; so ergab sich insgesamt ein Anfall von ca. 3 000 Proben, in denen die LH-Werte von 6 Kühen und 2 Kalbinnen, die für die Graviditätsdauer und - in 2 Fällen - für das Puerperium repräsentativ erscheinen, zur Untersuchung gelangten. Die in der Literatur dargelegten Basiswerte konnten auch in vorliegender Arbeit im wesentlichen bestätigt werden und zwar zeigten sich bei allen Individuen Durchschnittswerte, die zwischen 0,96 und 1,86 ng LH/ml Plasma rangierten. Individuell unterschiedlich zeigte sich jedoch die Streuung von 0,20 bis 0,66 ng/ml, wobei insbesondere die Kuh Zista durch das mehrfache Auftreten von Werten über 3 ng LH/ml eine Sonderheit darstellt. Die Ursachen dieser Extra-LH-Peaks, die in der Literatur erstmals von SCHAMS (1969) zitiert wurden, sind noch nicht bekannt. Beim Vergleich der identischen Blutproben ergaben sich aus den zum Zeitpunkt der LH-Erhebung gemessenen Progesteronwerten keine evidenten Zusammenhänge, woraus aus dem vorliegenden Material eine Interpretation abgeleitet werden könnte. Da aber auch von einzelnen Kuh-Individuen bekannt ist, daß es während der Gravidität zur Follikelbildung (ERNST 1956; RÜSSE 1971) einschließlich Brunsterscheinung kommen kann, ist denkbar, daß sich solche erhöhte LH-Ausschüttungen entsprechend individuell ereignen können. Allerdings ist

aus vorliegendem Untersuchungsmaterial eine Zyklizität des Auftretens solcher LH-Erhebungen nicht ersichtlich.

Beim Schaf ist festgestellt worden, daß durch eine gezielte Östrogenverabreichung der Auslösemechanismus für LH in Gang gesetzt wird (GODING et al. 1969). Interessant ist, daß die Verlaufskurve für LH in einer Phase, nämlich im letzten Drittel der Gravidität, in der bekanntermaßen die plazentäre Östrogenproduktion beim Rind ansteigt, sich offensichtlich nicht auf den LH-Release auswirkt. Es scheint demnach die LH-Ausschüttung unabhängig von dieser plazentären Östrogen-Sekretion zu bleiben.

Gegen Graviditätsende ist keinerlei Abfalltendenz in den LH-Werten festzustellen, obwohl - wie die Werte in den identischen Progesteronproben gezeigt haben - die Gelbkörperfunktion in den letzten 3 Wochen langsam und in den letzten 3 Tagen rapide abnimmt. Die Wechselbeziehungen zwischen LH und Progesteron, die, wie im Literaturteil ausgeführt, in erster Linie im Sinne einer Luteotropie gesehen werden, reichen also nicht zur Erklärung der Abnahme des Progesteronspiegels und des Verschwindens des Corpus luteum graviditatis aus. Es ist demnach für die nicht genannten Vorgänge ein anders funktionierendes Prinzip (luteolytischer Faktor ?) anzunehmen.

Post partum zeigte sich bei beiden während des Zeitraums um die Geburt untersuchten Tieren ein eindeutiger Anstieg mit größeren Streuwerten in der LH-Konzentration. Dieser könnte als eine Reaktion des wegfalles der Gegenwirkung von Progesteron im Sinne des negativen Feedback-Mechanismus Progesteron-LH verstanden werden. Interessant ist dabei, daß die LH-Konzentrationen besondere Schwankungen aufweisen, was für einen noch nicht geordneten Ausschüttungs-

rhythmus des LH aus dem Hypothalamus-Hypophysen-System in dieser Phase spricht. Obwohl bei beiden Tieren die Untersuchungen bis 41 bzw. 30 Tage p.p. fortgesetzt wurden, ist eine Zyklizität der LH-Ausschüttung - im Gegensatz zu den Untersuchungen von SCHAMS et al. (1969) - nicht festgestellt worden. In den beiden Fällen der eigenen Untersuchung konnten tatsächlich auch während dieser Zeit keine Brunstsymptome beobachtet werden.

Diese Konstanz der LH-Konzentration bis zum Ende der Gravidität gibt erneut einen Hinweis dafür, daß beim Rind- im Gegensatz zum Menschen und Pferd - nicht mit einer entsprechenden plazentären Gonadotropin-Produktion zu rechnen ist, zumindest nicht mit einem Hormon, das mit dem hypophysären Rinder-LH verwandt ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde für die Bestimmung der LH-Konzentration im peripheren Rinderblut eine radioimmunologische Methode angewandt. Zur Untersuchung gelangten über 3 000 Plasmaproben, die über verschiedene Phasen der Gravidität und des Puerperiums in 6-stündigem Abstand von insgesamt 8 Versuchsrindern gewonnen wurden und zusammengesetzt 2 komplette Trächtigkeitsperioden repräsentieren.

2. Der LH-Basisspiegel bewegt sich während der ganzen Gravidität um 1 ng/ml Plasma. Die Schwankungen von Individuum zu Individuum sind sehr gering. Ein Unterschied zwischen den einzelnen Phasen der Gravidität ist nicht zu erkennen.

3. Ein Versuchstier wies mehrere Gipfelwerte ohne erkennbare Rhythmizität auf. Diese Peaks zeigten keinen signifikanten Einfluß auf den Progesteronspiegel im peripheren Blutplasma.

4. Nach der Geburt steigt der Plasma-LH-Spiegel leicht an. Die Werte schwanken in rascher Aufeinanderfolge zwischen 1 und 3 ng.

5. SUMMARY

1. LH was evaluated in peripheral bovine blood by radioimmunoassay. From 8 cows more than 3 000 blood samples were collected in 6 hours intervals, representing 2 complete periods of pregnancy (including post partum periods).

2. During the whole pregnancy the LH basic values were about 1 ng/ml plasma with very little individual variations. Obviously there was no difference between various periods of pregnancy.

3. One animal showed several peaks without any recognizable rhythm. These peaks were of no significant effect on the progesterone level in peripheral blood plasma.

4. After parturition the LH level of plasma rises slightly. We found LH values of 1 and 3 ng succeeding one another quickly.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Adams, W.W. 1969
The elective induction of labor and parturition in cattle J.A.M.V.M.A. 154, 261

Allen, W.R. 1969
The immunological measurement of pregnant mare serum gonadotropin
J. Endocr. 43, 593

Anderson, L.L., Melampy, R.M. 1967
Hypophysial and uterine influences on pig luteal function
In: "Reproduction in the Female Mammal", ed. G.E. Lamming and E.C. Amoroso, Butterworth & Co. Ltd. London, University of Nottingham, p. 285

Arai, Y. and Lee, T.H. 1967
A double-antibody radioimmunoassay procedure for ovine pituitary prolactin
Endocrinology 81, 1041

Arslan, M., Meyer, R.K. and Wolf, R.C. 1967
Chorionic gonadotropin in the blood and urine of pregnant Rhesus monkeys
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 125, 349

Bassett, J.M. and Thorburn, G.D. 1969
Foetal plasma corticosteroids and the initiation of parturition in sheep
J. Endocr. 44, 285

Beck, P., Parker, M.L. and Daughaday, W.H. 1968
Radioimmunologic measurement of human placental lactogen in plasma by a double antibody method during normal and diabetic pregnancies
J. Clin. Endocr. 25, 1457

Bertrand, M., Deschanel, J.P. 1964
Les gonadotropines chez la vache
Ber. d. 5. Int. Kongr. f. tier. Fortpfl. und künstl. Besamung
Trient, 5, 283

Bielanski, W., Ewy, Z. and Pigoniowa, H. 1956
Differences in the level of gonadotrophin in the serum of pregnant mares
IIIrd Int. Congr. Anim. Reprod., Cambridge 1956, pp. 110-111

Böhm, S. 1969
Versuche zur Bestimmung des Luteinisierungshormons im Blutserum weiblicher Rinder
Vet. med. Diss., München

Brink-Johnsen, T. and Benirschke, K. 1968
"The Placenta" in Chapter 15 of Endocrine Pathology, J.M.B.
Bloodworth (ed. Williams & Wilkins, Baltimore), p.507

Brinkley, H.J., Norton, H.W. und Nalbandov, A.V. 1964
Experimental alteration of the human ovarian cycle by estrogen
Endocr. 74, 453

Catchpole, M.R. 1969
Hormonal mechanisms during pregnancy and parturition
In: "Reproduction in Domestic Animals" (ed. H.H. Cole and P.T. Cupps)
Academic Press, Inc. New York, p. 415

Clegg, M.T., Cole, H.H., Howard, C.B. and Pigon, H. 1962
The influence of foetal genotype on equine gonadotrophin secretion
J. Endocr. 25, 245-248

Cole, H.H. 1969
In: "Reproduction in Domestic Animals" (H.H. Cole and P.T. Cupps ed.), p. 17
Academic Press, New York and London

Cole, H.H. 1938
High gonadotropic hormone concentration in pregnant ponies
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 38, 193-194

Cowie, A.T., Daniel, P.M., Prichard, M.L. and Tindal, J.S. 1963
Hypophysectomy in pregnant goats, and section of the pituitary stalk in pregnant goats and sheep
J. Endocr. 28, 93

Day, F.T., Rowlands, I.W. 1947
Serum gonadotrophin in Welsh and Shetland ponies
J. Endocr. 5, 1-8

Denamur, R. 1968
Formation and maintenance of corpora lutea in domestic animals
J. Anim. Sci. 27, 163

Diszfalusy, E. 1966
2nd Int. Congr. on Hormonal Steroids, Mailand
Excerpta Medica Foundation, ICS 111, p. 7

Donaldson, L.E., Hansel, W. 1965
Prolongation of life span of the bovine corpus luteum by single injections of bovine luteinizing hormone
J. Dairy Sci. 48, 903

Du Mesnil du Buisson, F., Leglise, P.C. 1963
Effect de l'hypophysectomie sur les corps jaunes de la truis.
Resultats preliminaires.
Compt. Rend. 257, 261

Ernst, K. 1956
Morphologische und funktionelle Untersuchungen am Rinderovar
Vet. med. Diss., München

Faiman, Ch., Ryan, R.J., Zwirek, S.J. and Rubin, M.E. 1968
Serum FSH and HCG during pregnancy and puerperium
J. Clin. Endocr. Metab. 28, 1323

Folley, S.J. and Knaggs, G.S. 1965
Levels of oxytocin in the jugular vein blood of goats during parturition
J. Endocr. 33, 301

Forsyth, I.A. 1967
Prolactin and Placental Lactogen
In: "Hormones in Blood" (ed. C.H. Gray and A.L. Bacharach) 1, 247

Franchimont, P. 1966
Le dosage des hormones hypophysaires somatotrope et gonadotrope et son application en clinique
Editions Arscia, S.A., Brussels

Genazzani, A.R., Aubert, M.L., Casoli M., Fioretti, P., Felber, J.-P. 1969
Use of human-placental-lactogen radioimmunoassay to predict outcome in cases of threatened abortion
The Lancet, Dec. 1385

Goding, J.R., Catt, K.J., Brown, J.M., Kaltenbach, C.C., Cumming, I.A., and Mole, B.J. 1969
Radioimmunoassay for ovine Luteinizing Hormone. Secretion of Luteinizing Hormone during estrus and following Estrogen administration in the sheep
Endocrin, 85, 133

Goldstein, D., Aono, T., Taymor, M., Jochelson K., Todd, R., Hines, E. 1968
Radioimmunoassay of serum chorionic gonadotropin activity in normal pregnancy
Am. J. Obst. Gyn. 102, 110

Goto, T., Notsuki, I. 1961
Some knowledges on Prolactin-assay with special reference to sensitizing effect of reserpine, and on changes in the serum Prolactin potency of the goat during pregnancy and lactation
Bull. Natl. Inst. Agr. Sci. Ser. G. 20, 199

Greenwood, F.C. 1967
Growth Hormone
In: "Hormones in Blood" (ed. C.H. Gray and A.L. Bacharach) 1, 221

Greenwood, F.C., Hunter, W. and Glover, J. 1963
Preparation of ^{131}I-labelled human growth hormone of high specific radioactivity.
Biochem. J. 89, 114

Greenwood, F.C., Hunter, W.M. and Klopper, A. 1964
Assay of Human Growth Hormone in pregnancy at parturition and in lactation.
Detection of a Growth-hormone-like substance from the placenta
Br. med. J. i, 22

Grumbach, M.M., Kaplan, S.L. 1964
On the placental origin and purification of chorionic "Growth Hormone-Prolactin" and its immunoassay in pregnancy
Trans. N.Y. Acad. Sci. Series II, 27, 167

Grumbach, M.M. and Kaplan, S.A. 1965
In vivo and in vitro evidence of the synthesis and secretion of chorionic "Growth Hormone - Prolactin" by the human Placenta: Its purification, immunoassay and distinction from human pituitary growth hormone.
Proc. 2nd Int. Congr. Endocr. Excerpta Medica, Amsterdem, Part I, p. 691

Hales, C. and Randle, P. 1963
Immunoassay of insulin with insulin - antibody precipitate.
Biochem. J. 88, 137

Hansel, W., Snook, R.B. 1970
Pituitary ovarian relationships in the cow
J. Dairy Sci. 53, 945

Hennen, G., Pierce, J.G., Freychet, P. 1969
Human chorionic thyrotropin: Further characterization and study of its secretion during pregnancy
J. Clin. Endocr. Metabol. 29, 581

Henricks, D.M., Oxenreider, S.L., Anderson, L.L. 1969
Ovarian function after hypophysial stalk transection in the cow
Am. J. Physiol. 216, 1213

Henricks, D.M., Dickey, J.F. and Niswender, G.D. 1970
Serum Luteinizing Hormone and plasma Progesterone levels during the estrous cycle and early pregnancy in cows
Biology of Reproduction 2, 346

Herlyn, D. 1970
Versuche zur analytischen Erfassung des Luteinisierungshormons im Blut weiblicher Rinder
Diss. med. vet., München

Hisaw, F.L. 1944
The placental gonadotrophins and luteal function in monkeys
Yale, J. Biol. Med. 17, 119

Hohlweg, W. 1968
Die diagnostische Bedeutung der immunologischen Kontrolle der Gonadotropinausscheidung im Harn
Wiener Med. Wochenschrift, 118. Jahrg., Nr. 39, S. 804

Jager, E. de 1968
Das Chorion-Wachstumshormon Prolaktin, ein neues Schwangerschaftshormon
Organorama 5/2, 4

Johnsson, S. and Högberg, B. 1953
zitiert nach Walker, J.M., 1967

Josimovich, J.B. and Atwood, B.L. 1964
zitiert nach Forsyth, J.A., 1967

Kaltenbach, C.C., Graber, J.W., Niswender, G.D. and Nalbandov, A.V. 1968
Luteotrophic properties of some pituitary hormones in nonpregnant or pregnant hypophysectomized ewes
Endocr. 82, 818

Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M. 1965
Immunoassay for human chorionic "Growth Hormone-Prolactin" in serum and urine
Science, N.Y. 147, 751

Karg, H. 1957
Askorbinsäuredynamik im Ovar als Gonadotropinnachweis
Klin. Wschr. 35, 643

Karg, H. 1967
Untersuchungen über das gonadotrope Hypophysenhormon LH (ICSH) während der Entwicklung beim Rind
Z. Zuchthygiene 2, 12

Karg, H. 1970
III. "Gravidität" 3. Hormonale Steuerung
Handbuch für Tierernährung, Band II
Verlag Paul Parey, Hamburg, Berlin, im Druck

Karg, H., Aust, D. und Böhm, S. 1967
Versuche zur Bestimmung des Luteinisierungshormons (LH) im Blut von Kühen unter Berücksichtigung des Zyklus
Zuchthygiene 2, 55

Karg, H., Böhm, S., Günzler, O. und Müller, S. 1971
Erfahrungen über die Geburtseinleitung beim Rind mit Glukokortikoiden
Dtsch. tierärztl. Wschr., 78, 35

Karg, H. und Schams, D. 1968
Anwendung der LH-Bestimmung im Blutserum von Kühen zur Kontrolle der endokrinen Reaktion nach Gestagenbehandlung
VIe Congr. Intern. Reprod. Anim. Insem. Artif., Paris
Vol. I, 665

Karg, H. und Schams, D. 1970
Comparative aspects of pituitary regulatory pattern of sexual functions.
21. Mosbacher Coll., Springer-Verlag Heidelberg, im Druck

Karg, H., Schams, D., Hoffmann, B. und Böhm, S. 1970
Blood level of prolactin, LH and progesterone in cows before, during and after normal resp. the corticoidinduced parturition
Symp. Dtsch. Ges. Endocr. 16, Referat Nr. 65
Springer-Verlag, Heidelberg

Knobil, E. and Briggs, F.N. 1955
Fetal - maternal endocrine interrelations: the hypophyseal - adrenal system
Endocr. 57, 147

Kolb, E. 1967
Lehrbuch der Physiologie der Haustiere
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 2. Aufl.

Labhsetwar, A.P., Collins, W.E., Tyler, W.J. and Casida, L.E. 1964
Some pituitary-ovarian relationships in the peri-parturient cow
J. Reprod. Fert. 8, 85

Loewit, K., Badawy, S. and Laurence, K. 1969 a
Alteration of corpus luteum function in the pregnant rat by anti-luteinizing serum
Endocr. 84, 244

Loewit, K. and Laurence, K.A. 1969 b
Termination of pregnancy in the rat with rabbit antibovine LH serum
Fertility and Sterility 20, 679

Loraine, J.A. 1967
Human chorionic gonadotrophin
In: "Hormones in Blood" (ed. C.H. Gray and A.L. Bacharach) 1, 323
Academic Press, London and New York

Marshall, J.R., Hammond, Ch. B., Ross, G.T., Jacobsen, A., Rayford, Ph. and Odell, W.D. 1968
Plasma and urinary chorionic gonadotropin during early human pregnancy
Obst. Gynec. 32, 760

März, E.J. 1971
Bestimmung von Progesteron im peripheren Rinderblut während verschiedener Phasen der Trächtigkeit
Vet. med. Diss., München

Mc Guiness, B.W. 1963
Melanocyte - stimulating hormone: a clinical and laboratory study
Ann. N.Y. Acad. Sci. 100, 640

Melampy, R.M., Henricks, D.M., Anderson, L.L., Chen, C.L. and Schultz, J.R. 1966
Pituitary follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone concentrations in pregnant and lactating pigs
Endocr. 78, 801

Midgley, A.R. Jr. 1966
Radioimmunoassay: A method for human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone.
Endocr. 79, 10

Midgley, A.R. Jr. and Jaffe, R.B. 1968
Regulation of human gonadotropins: II. Disappearance of human chorionic gonadotropin following delivery
J. Clin. Endocr. 28, 1712

Moudgal, N.R. 1969
Effect of ICSH on early pregnancy in hypophysectomized pregnant rats
Nature 222, 286

Nalbandov, A.V. 1964
Hormone levels during pregnancy - Gonadotrophic Hormones
Reproductive Physiology 2, 266

Nalbandov, A.V. 1970
First Annual Carl G. Hartmann lecture. Comparative aspects of corpus luteum function
Biology of Reproduction 2, 7

Nalbandov, A., Casida, L. 1940
Gonadotropic action of pituitaries from pregnant cows
Endocr. 27, 559

Niswender, G.D., Roche, J.F., Foster, D.L. and Midgley, A.R. jr. 1968
Radioimmunoassay of serum levels of luteinizing hormone during the cycle and early pregnancy in ewes
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 129, 901

Osinga, A. 1969
De "foeto-placental unit" en het geboorteproces
Tijdschr. Diergeneesk. 94, 768

Papkoff, H. 1969
in: "Reproduction in Domestic Animals" (H.H. Cole and P.T. Cupps ed.), p. 70
Academic Press, New York and London

Parlow, A.F. 1958
A rapid bioassay method for LH and factors stimulating LH secretions
Fed. Proc. 7, 402

Rebar, R., Nakane, P.K., Midgley, A.R. jr. 1969
Post-partum release of luteinizing hormone in the rat as determined by radioimmunoassay
J. Endocr. 84, 1352

Roberts, J.S. and Share, L. 1968
Oxytocin in plasma of pregnant, lactating and cycling ewes during vaginal stimulation
Endocr. 83, 272

Rosemberg, E. 1968
Gonadotropins 1968: Proceedings of the Workshop conference held at Vista Hermosa, Mor., Mexico June 24 - 26, 1968

Rüsse, I. 1971
Follikelanbildung während der Gravidität bei Rind und Schaf.
Tagung Physiol. u. Pathol. d. Fortpflanzung d. Haustiere, München, 18. - 19.2.1971
Zuchthygiene 6, 80

Saji, M.A. 1967
An immunological estimation of prolactin in sheep blood. In: "Reproduction in the female Mammal" (ed. E.C. Amoroso and G.E. Lamming)
Butterworths, London.

Samaan, N., Yen, S.C.C., Friesen, H. and Pearson, O.H. 1966
Serum placental lactogen levels during pregnancy and in trophoblastic disease
J. Clin. Endocr. 26, 1303

Sayers, G. 1967
Adrenocorticotrophin
In: "Hormones in Blood" (ed. C.H. Gray and A.L. Bacharach) 1, 173
Academic Press, London and New York

Schalch, D.S. and Reichlin, S. 1966
Plasma growth hormone concentration in the rat determined by radioimmunoassay: influence of sex, pregnancy, lactation, anesthesia, hypophysectomy and extracellular pituitary transplants
Endocr. 79, 275

Schams, D. 1969
Radioimmunologische Bestimmung des Luteinisierungshormons (LH) im Blutserum von Kühen in den ersten zwei Monaten der Trächtigkeit
Deutsche tierärztl. Wochenschrift 76, 567

Schams, D. und Karg, H. 1969 a
Radioimmunologische Bestimmung von Prolaktin im Blutserum vom Rind
Milchwissenschaft 24, 263

Schams, D. und Karg, H. 1969 b
Zeitlicher Verlauf und analytische Erfaßbarkeit des endogen bzw. exogen erhöhten Blutspiegels an Luteinisierungshormon beim Rind.
Zuchthygiene 4, 61

Schams, D. und Karg, H. 1970
Untersuchungen über Prolaktin im Rinderblut mit einer radioimmunologischen Bestimmungsmethode.
Zentralblatt für Veterinärmedizin, Reihe A, 17, 193

Schomberg, D.W., Coudert, S.P., Short, R.V. 1967
Effects of bovine luteinizing hormone and human chorionic gonadotrophin on the bovine corpus luteum in vivo
J. Reprod. Fert. 14, 277

Scheunert, A., Trautmann, A., 1965
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg

Shizume, K. and Lerner, A.B. 1954
Determination of melanocyte-stimulating hormone in urine and blood
J. Clin. Endocr. Metab. 14, 1491

Smith, P.E. 1954
Continuation of pregnancy in rhesus monkeys (Macaca mulatta) following hypophysectomy
Endocr. 55, 655

Smith, P.E. 1955
The endocrine glands in hypophysectomized pregnant rhesus monkeys (macaca mulatta) with special reference to the adrenal glands
Endocr. 56, 271

Snook, R.B., Brunner, M.A., Saatman, R.R., Hansel, W. 1969
The effect of antisera to bovine LH in hysterectomized and intact heifers
Biol. Reprod. 1, 49

Spellacy, W.N. and Buhi, W.C. 1969
Pituitary growth hormone and placental lactogen levels measured in normal term pregnancy and at the early and late postpartum periods
Am. J. Obst. Gynec. 105, 888

Steelman, S.L. and Pohley, F.M. 1953
Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin
Endocr. 53, 604

Tullner, W.W. and Gray, C.W. 1968
Chorionic gonadotropin excretion during pregnancy in a gorilla
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 128, 954

Tullner, W.W. and Hertz, R. 1966
Chorionic gonadotropin levels in the rhesus monkey during early pregnancy
Endocr. 78, 204

Turner, C.D. 1966
Hormones in pregnancy and parturition
In: "General Endocrinology"
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London,
4th edition, p. 516

Van Dongen, C.G. and Hays, R.L. 1966
Oxytocic activity in unextracted blood plasma during calving
J. Reprod. Fert. 11, 317

Wagner, W.C. 1968
Physiology of the postpartum female
Iowa State University Veterinarian 30, 75

Wagner, W.C., Staatman, R., Hansel, W. 1969
Reproductive physiology of the post partum cow
II. Pituitary, adrenal and thyroid function
J. Reprod. Fert. 18, 501

Walker, J.M. 1967
Oxytocin
In: "Hormones in Blood" (ed. C.H. Gray, A.L. Bacharach) 1, 140
Academic Press, London and New York

Walker, J.M. 1967
The melanocyte-stimulating hormone
In: "Hormones in Blood" (ed. C.H. Gray, A.L. Bacharach) 1, 166
Academic Press, London and New York

Wiltbank, J.N., Rothlisberger, J.A. and Zimmermann, D.R. 1961
Effect of human chorionic gonadotropin on maintenance of the corpus luteum and embryonic survival in the cow
J. Animal Sci. 20, 827

Yalow, R.S., Berson, S.A. 1960
Immuno-assay of endogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 39, 1157

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Heinrich Karg für die freundliche Überlassung des Themas, seine wissenschaftlichen Anregungen sowie für die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten in seinem Institut.

Ebenso danke ich den Herren Dr. Dieter Schams sowie Dr. Siegfried Böhm für die methodische Einarbeitung und die zahlreichen Ratschläge und Diskussionen.

L E B E N S L A U F

Am 11. Mai 1943 wurde ich, Sylvester Fischer, als Sohn der Landwirtseheleute Matthias und Cäcilia Fischer in Ammersberg, Landkreis Freising, geboren.

Von 1949 - 1957 besuchte ich die Volksschule im benachbarten Ort Hörgertshausen. Anschließend trat ich in das Deutsche Gymnasium in Freising ein, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte. Während meiner Gymnasialzeit war ich im zugehörigen Internat untergebracht.

Im Wintersemester 1964/65 begann ich in München mit dem Studium der Tiermedizin, das ich im November 1969 nach Abschluß der tierärztlichen Prüfung beendete.

Am 1. Dezember desselben Jahres fing ich mit den Arbeiten zu vorliegender Dissertation am Institut für Physiologie der Südd. Versuchs- und Forschungsanstalt für Milchwirtschaft in Weihenstephan an, wo ich bis Ende August 1970 eine wissenschaftliche Hilfskraftstelle innehatte.

Seit 1. Oktober 1970 bin ich nun als Assistent in der Großtierpraxis des Herrn Dr. Dreger in Schrobenhausen tätig.

An besonderen familiären Ereignissen sind meine Verehelichung im Jahre 1967 sowie die Ankunft einer Tochter anno 1969 zu nennen.